FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N° 668

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

M. Bernard WALLEZ

né le 26 Juin 1929 à Villemomble (Seine)

---

Présentée et soutenue publiquement le 6 Juin 1962

---

# Etudes Expérimentales et Cliniques d'un Nouvel Antibiotique La Déméthylchlortétracycline

---

Président : M. Georges BROUET, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549214_0014

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 N°

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

M. Bernard WALLEZ

né le 26 Juin 1929 à Villemomble (Seine)

---

Présentée et soutenue publiquement le 6 Juin 1962

---

# Etudes Expérimentales et Cliniques d'un Nouvel Antibiotique La Déméthylchlortétracycline

---

Président : M. Georges BROUET, Professeur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.),

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR .....( Jean VERNE

2è ASSESSEUR .....( Gaston CORDIER

## I - PROFESSEURS

1º) - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES -

a) - Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.) |
| Anatomie pathologique | DELARUE (J.) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J.) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | CHAILLEY-BERT (P.) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Cancérologie médicale et sociale | BERNARD (J.) |
| Embryologie | GIROUD (A.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) | N... |
| Histologie | VERNE (J.) |
| Hygiène et médecine préventive | JOANNON (P.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | PIEDELIEVRE (R.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R.) |
| Parasitologie | GALLIARD (H.) |
| Pathologie chirurgicale | HUGUIER (J.) |
| Pathologie exotique | LAVIER (G.) |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale | MILLIEZ (P.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF(J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | BOUDIN (G.) |
| Pharmacologie | CHEYMOL (J.) |

.../...

MM.

Physiologie ..... ( BINET (L.)
Physiologie et pathologie obstétricale ..... ( BARGETON (D.)
Physique médicale ..... LEPAGE (F.)
Radiologie médicale ..... ( DOGNON (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . ( DJOURNO (A.)
Thérapeutique ..... DESGREZ (H.)
N...
CONTE (M.)

b) - Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale ..... ( DESGREZ (P.)
Biologie médicale ..... ( POLONOVSKI (J.)
Embryologie ..... BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive ..... TUCHMANN (H.)
Parasitologie ..... DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale ..... BRUMPT (L.-C.)
Pharmacologie ..... LAURENCE (G.)
Physiologie ..... LEVY (Mlle J.)
Physique médicale ..... PARROT (J.)
KELLERSHOHN (L.)

2º) - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES -

a) - Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales ..... ( Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.L.)
( Cochin ..... LEGER (L.)
( Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
( Pitié ..... CORDIER (G.)
( Saint-Antoine ... GOSSET (J.)
( Salpêtrière ..... SICARD (A.)
( Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie (Enfants Malades) . FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) ..... MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) GAUDART d'ALLAINES (Ede)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) . MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) .. LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) ..... FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis). DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades) CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)... DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... MARCHAL (G.)

.../...

MM.

Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales .....
- ( Boucicaut ..... LENEGRE (J.)
- ( Broussais ..... SOULIE (P.)
- ( Cochin .....JUSTIN-BESANCON (L.)
- ( Cochin ..... BROUET (G.)
- ( Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
- ( Lariboisière ..... SEZE (S. de)
- ( Pitié ..... DREYFUS (G.)
- ( Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) ... DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales .....
- (Baudelocque ..... LACOMME (M.)
- (Foch (Suresnes) ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) .... AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)... LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié) ..... DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique ..... PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale ..... DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales ..... POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) TURPIN (R.)

b) - Professeurs à titre personnel :

Médecine .....
- ( BOUR (H.)
- ( LHERMITTE (F.)
- ( PEQUIGNOT (H.)

## II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie .....
- ( CABROL (C.)
- ( COUINAUD (C.)
- ( GILLOT (C.)
- ( OLIVIER (G.)

MM.

Orthopédie
- ( JUDET (R.)
- ( MEARY (R.)
- ( POSTEL (M.)
- ( RAMADIER (J.)

.../...

MM.

(Mlle P.) GAUTHIER-VILLARS, pr. s. ch.
ABELANET (R.)
Anatomie pathologique: BUSSER (F.), CHOMETTE (G.), GOUYGOU (Ch.) m.conf., NEZELOFF (Ch.), ORCEL (L.), PAILLAS (J.)
Anesthésiologie ....: KERN (E.), VOURC'H (G.)
Bactériologie .....: BARBIER (P.), CHRISTOL (D.), LE MINOR (L.), TOURNIER (P.)
Biochimie médicale: BAULIEU Et. m.conf., BOURILLON (R.), CARTIER (P.), DREYFUS (J.-Cl.), GONNARD (P.), KRUH (J.), JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports .....: PLAS (F.)
Carcinologie .....: BOIRON (M.), DENOIX (P.), MATHE (G.), SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie: CIVATTE (J.), DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie ..: LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie .....: BESSIS (M.), BILSKI-PASQUIER (G.), DAUSSET (J.), DUHAMEL (G.)
Histologie: COUJARD (R.) pr.s.ch., MAROIS (M.), RACADOT (J.)
Hydrologie .....: BESANCON (F.), CORNET (A.)
Hygiène .....: BOYER (J.) pr.s.ch., BLANCHER (G.), CORRE-HURST (Mme L.), SAPIN-JALOUSTRE (H.)

MM.

Oto-rhino-Laryngologie: DEBAIN (J.), PIALOUX (P.)
Parasitologie: GOLVAN (Y.), LAPIERRE (J.)
BARCAT (J.)
BINET (J.-P.)
CAUCHOIX (J.)
CERBONNET (G.)
CHATELIN (C.-L.)
DUBOST (Ch.)
DUBOST (Cl.)
FAUREL (J.)
FLABEAU (F.)
GARBAY (M.)
GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale: GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de), GERMAIN (A.), LATASTE (J.), LEVEQUE (B.), LOYGUE (J.), MERCADIER (M.), NATALI (J.), PELLERIN (D.), PERROTIN (J.), ROBERT (H.), THOMERET (G.)
Pathologie exotique ...: SCHNEIDER (J.)
BENHAMOU (J.-P.)
BERTHAUX (P.)
BOIVIN (P.)
CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale: HARTMANN (L.), LOEPER (J.), MAURICE (J.), MIKOL (Cl.), RICHET (G.)
Pathologie médicale ....: AUSSANNAIRE (M.), BOUVIER (J.), BOUVRAIN (Y.), BRICAIRE (H.), BRISSAUD (H.), BROCARD (H.), BUGE (A.), CATINAT (J.), CHRETIEN (J.), COBLENTZ (B.)

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.)<br>DUPONT (V.) | | CONTAMIN (F.)<br>COURY (C.) |
| Médecine légale ..... | DEROBERT (L.) pr.s.ch.<br>FOURNIER (E.)<br>GUENIOT (M.)<br>HADENGUE (A.) | | ETIENNE (J.-P.)<br>FREZAL (J.)<br>FRITEL (D.)<br>HENNEQUET (A.) |
| Médecine du travail . . | ALBAHARY (C.) | Pathologie médicale (suite) | HIMBERT (J.) |
| Neuro-chirurgie ..... | PERTUISET (B.) | | HOUSSET (E.)<br>LAROCHE (Cl.)<br>LESOBRE (R.) |
| Obstétrique ..... | GRANJON (A.)<br>HERVET (E.)<br>LE LORIER (G.)<br>LEVY (J.)<br>MORIN (P.)<br>MUSSET (R.)<br>ROBEY (M.)<br>SENEZE (J.)<br>SUREAU (C.)<br>TROYER-ROZAT (J.) | | MACREZ (C.)<br>MOREAU (L.)<br>NICK ( J.)<br>ROYER (P.)<br>TOURNEUR (R.)<br>WOLFROMM (R.) |
| Ophtalmologie ..... | BREGEAT (P.)<br>DUBOIS (A.)<br>SARAUX (H.) | Pédiatrie - Puériculture . | JOSEPH (R.)<br>LAFOURCADE (J.)<br>LEPERCQ (G.)<br>MANDE (R.)<br>MOZZICONACCI (P.)<br>POLONOVSKI (C.)<br>ROSSIER (A.)<br>VIALATTE (J.) |
| Pharmacologie ..... | BOISSIER (J.)<br>LECHAT (P.) | Psychiatrie .... | PICHOT (P.) |
| Physiologie ..... | BARRES (G.)<br>DEJOURS (P.)<br>DURAND (J.)<br>GIRARD m. conf.<br>HUGELIN (A.)<br>SCHERRER (J.) | Psychiatrie infantile .... | DENIKER (P.)<br>DUCHE (D.)<br>FLAVIGNY (H.)<br>LAPRESLE (J.) |
| | | Rhumatologie .. | DELBARRE (F.) |
| Physique médicale ... | CHANTEUR (J.)<br>GOUGEROT (L.)<br>m.conf. pr.s.ch.<br>GREMY (F.) m.conf.<br>MILHAUD (G.)<br>PELLERIN (P.)<br>ROUCAYROL (J.-Cl.)<br>TUBIANA (M.) m.conf. | Stomatologie .. | CERNEA (P.)<br>CHAPUT (Mme A.)<br>m.c.agr.<br>GRELLET (M.) |
| | | Thérapeutique . | CHASSAGNE (P.)<br>LAMOTTE (M.)<br>MARCHE (J.) |
| Pneumo phtisiologie . | KREIS (B.)<br>MEYER (A.)<br>RENAULT (P.) | Urologie ..... | AUVERT (J.)<br>MOULONGUET (A.)<br>QUENU (L.) |

.../...

## III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

Anatomie ..... DEBEYRE (J.)

Clinique chirurgicale ( ABOULKER (P.)
( AMFLINE (A.) pr.s.ch.
( VERNE (J.-M.)

Clinique médicale ( PERRAULT (M.)
( RAMBERT (P.)
( THIEFFRY (S.)

Clinique obstétricale .... ( GRASSET (J.)
( MAYER (M.)

MM.

Clinique ophtalmologique ( DESVIGNES (P.)
( OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino laryngologique MADURO (R.)

Clinique pédiatrique et puériculture LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique BARUK (H.)

Clinique urologique .. KUSS (R.)

## IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr.s.ch.

## V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Secrétaire principal ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque (
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... ( M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur ..... Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires ..... ( Mmes CONTET (J.) FORGET (F.),
( Mlles LAURENT (H.),
( LE NOIR (G.), QUIEVREUX (R.)

A ma femme .

A mes enfants.

A mes parents.

A mes beaux parents.

A tous les miens.

A Monsieur le Professeur Georges BROUET.

Il a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Docteur J. FOUQUET.

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qu'il veuille bien accepter
l'expression de ma reconnaissance
et mes respectueux hommages.

A Monsieur le Docteur P. JACOB.
Chef du Service de Médecine
de l'Hôpital de Lagny

Qu'il soit assuré de toute ma
gratitude pour sa bienveillance et
son précieux enseignement.

A mes amis.

A tous mes camarades de l'Internat de l'Hôpital de LAGNY.

# I N T R O D U C T I O N

Depuis la découverte de la Pénicilline par FLEMMING en 1940, notre arsenal thérapeutique s'est enrichi de nombreux autres antibiotiques dont la liste serait bien longue et incomplète puisque l'on en découvre de nouveaux presque quotidiennement.

L'intérêt d'un nouvel antibiotique réside à la fois dans son spectre d' activité antibactérienne, son effet antibiotique du point de vue biologique et clinique, son efficacité thérapeutique et sa tolérance.

L'antibiotique nouveau présenté ici est une Tétracycline dont le large spectre antibactérien est identique à celui des autres antibiotiques du même groupe ; son originalité est définie par une action quantitativement plus importante sur de nombreux germes, un pouvoir bactéricide plus poussé, une meilleure absorption intestinale et une élimination rénale plus lente, entrainant une activité plus prolongée dans le sérum.

Ces caractères particuliers confèrent à ce nouvel antibiotique par rapport aux autres tétracyclines, une efficacité thérapeutique au moins égale pour des doses plus faibles et une tolérance plus grande du fait de la réduction de la posologie.

Il s'agit en l'occurrence de la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE (D.M.T.C.), spécialisée sous les noms de LEDERMYCIN, DECLOMYCIN, MEXOCINE.

.../...

# P H A R M A C O L O G I E

## HISTORIQUE -

Le premier représentant connu de la famille des Tétracyclines est la Chlortétracycline (Auréomycine), découverte en 1948 par DUGGAR (21), issue d'une souche de Streptomyces auréofaciens A 377.

Cette souche de Streptomyces a été systématiquement étudiée, à la recherche de souches mutantes dérivées.

Ainsi furent découvertes l'Oxytétracycline (Terrafongine) (Terramycine) en 1950 par FINLAY, puis la Tétracycline (Tétracyne) en 1953 par BOOTHE et MINIERI.

Depuis, de nombreuses études expérimentales et cliniques ont été poursuivies avec persévérance et en 1957, MAC CORMICK (53) et WEBB (78) décrivent un autre groupe de substances antibiotiques ayant une étroite parenté de structures avec les Tétracyclines déjà connues.

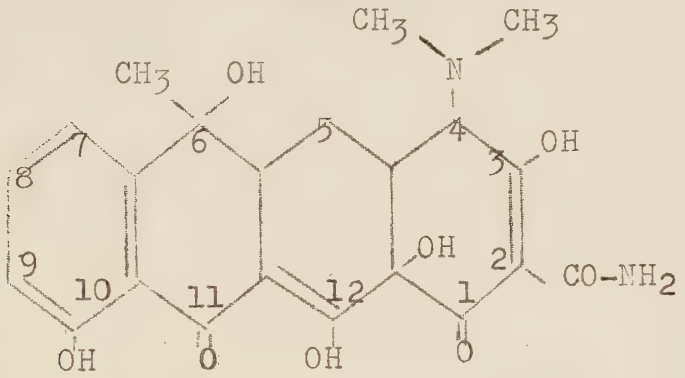
## ETUDE CHIMIQUE -

Une souche mutante de Streptomyces aureofaciens produisait en effet une faible quantité de 7 chloro-tétracycline, à côté d'une forte proportion de 7 chloro- 6 déméthyl-tétracycline, antibiotique nouveau dont l'activité in vitro sur Staphylococcus aureus était supérieure à celle de la tétracycline.

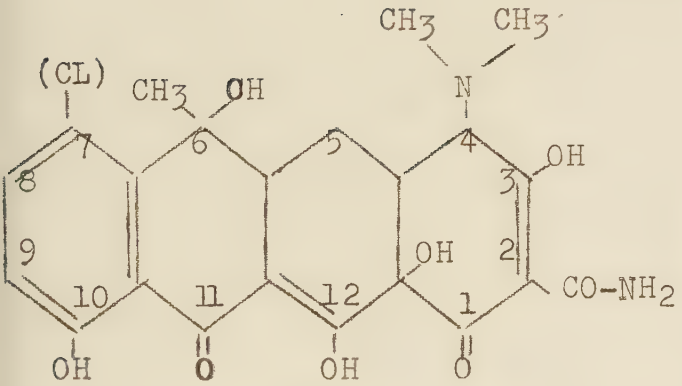
Chimiquement, l'étude de la formule développée de la nouvelle substance découverte, comparée à celle des trois tétracyclines déjà connues (tétracycline, oxytétracycline,

chlortétracycline), fait ressortir l'absence d'un groupement méthyl en position 6 et le maintien d'un atome de chlore en position 7 :

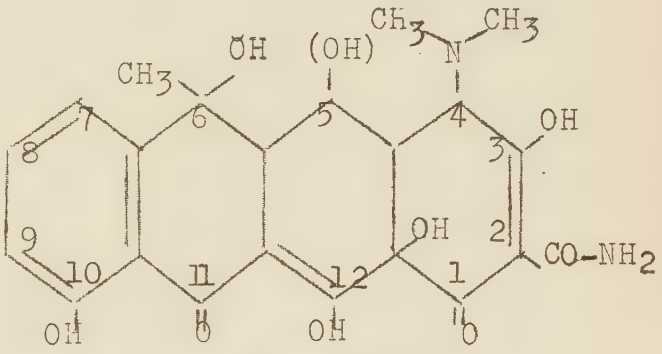
C'est la chlortétracycline (Auréomycine) déméthylée en 6, expérimentée dans les Laboratoires de Recherches Rhône-Poulenc-Spécia sous le numéro 10.192 R.P.



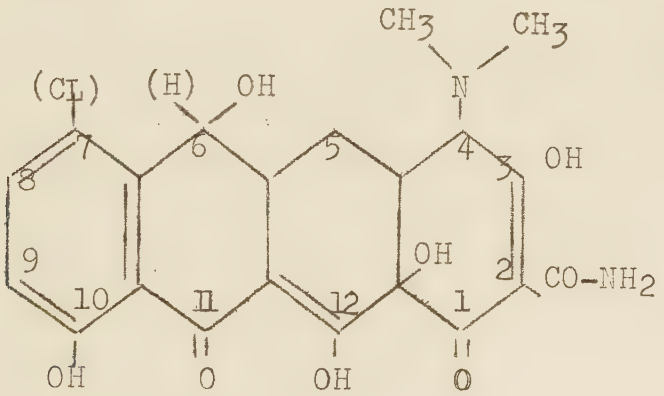
TETRACYCLINE (TC)



CHLORTETRACYCLINE (CT)



OXYTETRACYCLINE (OT)



DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE (D.M.T.C.)

## FORMATION -

Nous savons peu de choses sur la formation de la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE mais GOODMAN et MATRISHIN (34) nous apprennent que les sulfamidés, en particulier la sulfadiazine concourrent à la formation de ce dérivé antibiotique. Il existe une action antagoniste de l'acide para-aminobeuzoïque, de l'acide folinique et de l'acide folique, par rapport à celle des sulfamidés. En effet, l'introduction d'un groupement méthyl $CH_3$ en position 6 dans la molécule de tétracycline, semble être une réaction dépendant des acides folique et folinique ; cette réaction étant susceptible d'être bloquée par les substances sulfamidées, ces dernières, la sulfadiazine particulièrement, favorisent la formation de DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE.

## PROPRIETES PHYSIQUES -

La DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE possède une plus grande stabilité physicochimique que les autres tétracyclines (KNOTHE H.) (43).

La résistance de la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE aux fortes températures (100º) en milieu acide ou en milieu alcalin est meilleure que celle des autres tétracyclines et son activité dans le sérum se trouve donc allongée, ainsi que dans certains organes. L'effet cumulatif s'en trouve plus marqué (KNOTHE) (43).

## EXPERIMENTATION IN VITRO -

### I - MODE D'ACTION -

a) - Effet bactériostatique

Comme les autres antibiotiques et les tétracyclines en particulier, la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE agit en perturbant le métabolisme des acides nucléïques et en empêchant de ce fait, la multiplication du germe : c'est l'effet bactériostatique.

b) - Effet bactéricide

Mais la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE agit aussi en perturbant le métabolisme protidique, de façon plus accentuée que les autres tétracyclines. C'est l'action bactéricide, où la stérilisation microbienne est totale et irréversible.

c) - Effet bactériolytique

Il n'y a pas d'effet bactériolytique où la désintégration microbienne serait complète, avec lyse de la cellule microbienne.

d) - Expérimentation in vitro du pouvoir bactéricide

GARROD et WATERWORTH (31) ont comparé le pouvoir bactéricide in vitro de la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE et de la Chlortétracycline sur une souche de staphylocoque doré.

Ils ont établi la courbe reproduite ci-après (fig. 1) indiquant le nombre de germes vivants restant en culture sous l'influence de deux doses de 0,5 mcg/ml et 5 mcg/ml de Déméthylchlortétracycline et de Chlortétracycline, en fonction du temps d'action de ces antibiotiques.

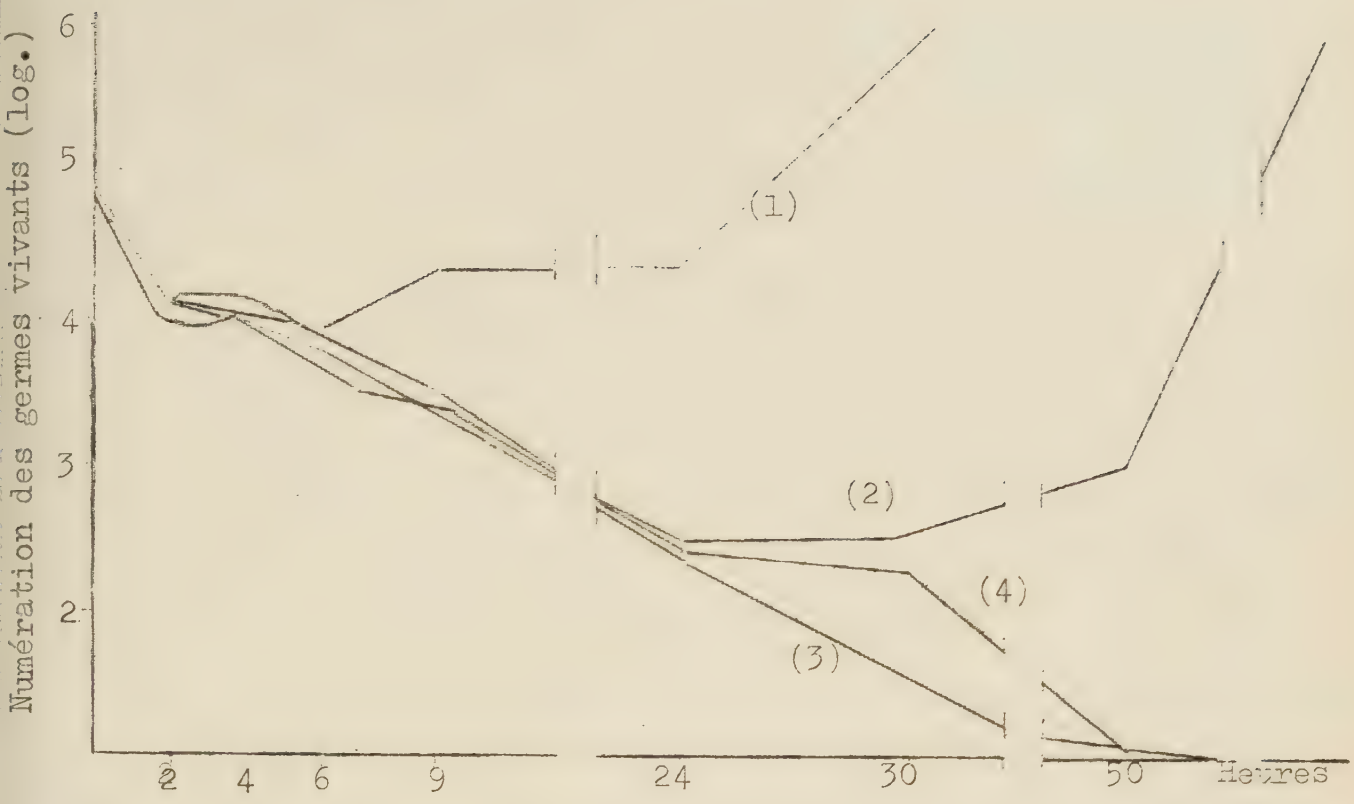



Fig. 1 - (1) - Chlortétracycline 0,5 mcg/ml
(2) - Chlortétracycline 5 mcg/ml
(3) - Déméthylchlortétracycline 0,5 mcg/ml
(4) - Déméthylchlortétracycline 5 mcg/ml

Nous constatons que la faible concentration de 0,5 mcg/ml de Chlortétracycline perd tout pouvoir bactéricide après la 6ème heure, la croissance du micro-organisme repartant en flèche après la 24ème heure.

La forte concentration de 5 mcg/ml de Chlortétracycline ne perd son pouvoir bactéricide qu'après la 24ème heure, la croissance du micro-organisme repartant d'abord de façon ralentie puis de façon explosive vers la 50ème heure.

Au contraire, nous constatons que l'effet bactéricide de la Déméthylchlortetracycline, identique à celui de la Chlortétracycline pendant les premières heures d'action, se

poursuit dans le temps de façon complète jusqu'à la stérilisation totale de la culture de staphylocoque, et cela, même pour la plus faible concentration essayée de 0,5 mcg/ml.

e) - Effets des sels métalliques sur l'action antibiotique

HAMMER (36) nous signale à propos de l'action antibiotique, l'effet des sels métalliques. Les sulfates de cuivre, de nickel, de fer, de magnésium, détruisent ou réduisent l'activité antibiotique de la Déméthylchlortétracycline. Au contraire, la présence de sulfate de zinc dans la solution de Déméthylchlortétracycline accroît cette activité.

II - SPECTRE D'ACTION ANTIBIOTIQUE -

Le spectre antibactérien de la Déméthylchlortétracycline est superposable, du point de vue qualitatif, à celui des autres Tétracyclines. Toutefois, son action est quantitativement plus importante que celle des autres dérivés du fait d'une sensibilité plus grande d'un nombre important de germes sensibles à toutes les Tétracyclines.

a) - Etendue du Spectre

Le spectre d'action des Tétracyclines est très large. Il s'étend des protozoaires jusqu'aux gros virus ; seules exceptions : le plasmodium, le tréponéme et le bacille de Koch. Les Tétracyclines sont inactives sur les levures et les champignons ainsi que sur le virus grippal et les ultra virus.

La DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE est donc active sur :

- Coccis Gram positif aérobies
  électivement sur le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque,
- Coccis Gram négatif aérobies
  - action moins nette que celle de la pénicilline sur le méningocoque et le gonocoque

/

- action égale à celle de la streptomycine vis-à-vis de ces mêmes germes
- action sur Brucella

- Bacilles Gram positif aerobies
  Bacillus anthracis, Corny bactérium, Listeria
- Bacilles Gram positif anaérobies
  Clostridium
- Bacilles Gram négatif
  Colibacille - Salmonelle - Sodoku
  Hémophilus - Pasteurella - Aerobacter
  Klebsiella pneumoniae
  Shigella
- Proteus
- Pseudomonas Aeruginosa
- Rickettsies
- Gros virus
  Psittacose et Nicolas FAVRE particulièrement
  Ornithose, maladie des griffes du chat,
  pneumonie atypique, trachome
- Leptospires
- Actinomycétes
  Action moins nette que celle de la pénicilline
  mais meilleure que celle de la streptomycine
- Amibe dysentérique
  Action modérée
- Trichomonas vaginalis
  Action modérée

b) - Etude expérimentale du spectre

L'expérimentation clinique du spectre antibiotique a été faite sur une grande échelle par SHAPIRO et PHILLIPS (72). Les auteurs ont donné les résultats obtenus par l'action de la Déméthylchlortétracycline sur 1764 micro-organismes cultivés et identifiés. Ils signalent une réponse clinique favorable et des résultats thérapeutiques sur les infections associées,

dans 83 % des cas en moyenne et plus précisément dans 68 à 93 % des cas suivant les différentes espéces de micro-organismes envisagées.

| Organismes cultivés | Nbr | Favorables | | Défavorables | | pas de réponse |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Nbr | % | Nbr | % | |
| Aerobacter aerogenes .. | 122 | 84 | 71,8 | 83 | 28,2 | 5 |
| Coliformes ..... | 53 | 39 | 78,0 | 11 | 22,0 | 3 |
| Diplococcus pneumoniae | 87 | 76 | 92,7 | 6 | 7,3 | 5 |
| Entérococcus ..... | 35 | 24 | 80,0 | 6 | 20,0 | 5 |
| Escherichia coli ..... | 241 | 164 | 79,2 | 43 | 20,8 | 34 |
| Hémophilus influenzae . | 11 | 10 | 90,9 | 1 | 9,1 | 0 |
| Klebsiella ..... | 11 | 7 | 70,0 | 3 | 30,0 | 1 |
| Neisseria ..... | 56 | 49 | 90,7 | 5 | 9,3 | 2 |
| Protéus ..... | 123 | 82 | 68,9 | 37 | 31,1 | 4 |
| Pseudomonas ..... | 94 | 59 | 67,8 | 28 | 32,2 | 7 |
| Staphylococcus ..... | 497 | 385 | 82,3 | 83 | 17,7 | 29 |
| Streptococcus ..... | 288 | 251 | 90,6 | 26 | 9,4 | 11 |
| Autres ..... | 146 | 121 | 87,7 | 17 | 12,3 | 8 |
| | 1.764 | 1.351 | 81,9 | 299 | 18,1 | 114 |

Nous remarquons dans ce tableau le nombre important de taux très élevés de réponses favorables. Les meilleures réponses, allant de 92 à 80 %, intéressent, de façon décroissante, Diplococcus pneumoniae, Hémophilus influenzae, Neisseria, Streptococcus, Staphylococcus, Entérococcus. Les réponses intéressant les autres micro-organismes étudiés sont encore très favorables.

c) - Sensibilité comparée

Certains auteurs ont comparé la sensibilité de différents germes microbiens à la Déméthylchlortétracycline d'une part et à d'autres Tétracyclines d'autre part.

LIMSON (50) compare la sensibilité de 34 souches de coccis pathogènes et de 38 souches de bacilles Gram négatif vis-à-vis de la Déméthylchlortétracycline et de la Tétracycline. Il conclut que la grande majorité des germes est inhibée par des concentrations bien plus faibles de Déméthylchlortétracycline (deux à quatre fois plus faibles parfois) que de Tétracycline. Il remarque enfin que les résultats sont comparables ou meilleurs avec seulement 60 % des doses de Déméthylchlortétracycline pour 100 % des doses de Tétracycline.

De même, OLARTE (62) a comparé l'activité de la Déméthylchlortétracycline et de la Tétracycline sur 40 souches de Shigella, 29 souches de Salmonella et 40 souches de colibacille entéropathogéne. L'auteur conclut dans l'ensemble à une même efficacité, celle-ci étant légèrement supérieure, avec la Déméthylchlortétracycline, sur 37 % des shigella, 31 % des salmonella et 10 % des colibacilles. Au contraire, la Tétracycline est plus efficace sur 7 % des salmonella et 30 % des colibacilles.

VINEYARD, HOGAN et SANFORD (76) nous signalent enfin que le spectre d'activité in vitro, de la Déméthylchlortétracycline est semblable à celui de la Tétracycline, de la Chlortétracycline et de l'Oxytétracycline. Ils trouvent la Déméthylchlortétracycline efficace in vitro contre plus de souches d'Aerobacter aerogenes, de proteus et de pyocyanique, que les autres tétracyclines.

Une dernière étude de sensibilité comparée a été effectuée par CLAPPER et PROPER (15) sur 247 isolats cliniques

comprenant une grande quantité de divers coccis Gram positif et bacilles Gram négatif, envers la Déméthylchlortétracycline et la Tétracycline. Ils déclarent qu'une grande proportion des souches est deux fois plus sensible envers la Déméthylchlortétracycline.

III - RESISTANCE -

La résistance qui peut s'installer est du type de la résistance à la pénicilline, saut peut-être pour le staphylocoque. Elle s'acquiert lentement en s'élevant par degrés.

Il est très important de remarquer qu'il existe une résistance croisée des quatre Tétracyclines entre elles (LINZENMEIER) (51) et, fréquemment avec le Chloramphénicol. La Déméthylchlortétracycline est le cinquième membre des "antibiotiques apparentés".

Le staphylocoque semble faire exception à cette règle de résistance croisée, et être sensible à une seule ou à plusieurs tétracyclines.

## METABOLISME -

I - RESORPTION -

La Déméthylchlortétracycline est la mieux absorbée des quatre tétracyclines à partir du tractus gastro intestinal. Alors que la résorption de la Chlortétracycline est la moins bonne, celle de l'Oxytétracycline et surtout celle de la Tétracycline est meilleure et donne des taux sanguins plus élevés et plus durables. Mais ces trois tétracyclines nécessitent la prise du médicament quatre fois par jour alors qu'une prise seulement biquotidienne suffit le plus souvent avec la Déméthylchlortétracycline.

L'élimination rénale étant plus lente, comme nous le verrons plus loin, il en résulte une durée plus longue d'activité antibactérienne dans le sérum et dans l'urine.

Les taux sanguins obtenus ont été égaux, voire inférieurs dans la première heure, mais ils deviennent plus élevés à la douzième heure et persistent encore vingt quatre heures après l'administration de l'antibiotique. Pourtant les concentrations sériques peuvent être doublées en fractionnant la dose journalière (23).

Des recherches du taux sanguin obtenu avec la Déméthylchlortétracycline ont été éffectuées par DOUJAK et SPITZY (20) sur 53 malades traités per os par 150-300 et 450 mg. Ils conseillent en conclusion deux doses par jour pour les traitements brefs et une dose par jour dans les traitements prolongés.

D'autres études, faites par FURESZ, ZANGAGLIA et SCOTTI (30) sur 21 malades (par administration d'une dose unique de 150 mg de Déméthylchlortétracycline et de Tétracycline), ont montré que le taux de Déméthylchlortétracycline qui était inférieur à celui de la Tétracycline après 8 heures, lui devenait supérieur après 16 heures.

Des études de résorption comparée des différentes tétracyclines ont été effectuées sur des chiens : 4 chiens de 7 à 12 kg ont reçu les antibiotiques en administration croisée de telle sorte qu'à la fin du dernier essai, les quatre animaux aient pris chacun des trois antibiotiques, l'intervalle entre deux traitements d'essai étant d'environ deux semaines.

Au cours de chaque essai, les chiens ont reçu une dose unique de 25 mg/Kg d'antibiotique par voie buccale.

Les taux sanguins obtenus en fonction du temps, reportés sur le graphique ci-dessous (Fig. 2) montrent que la Déméthylchlortétracycline et la Tétracycline donnent des concentrations plus élevées que la Chlortétracycline. Et c'est après administration de Déméthylchlortétracycline que le taux sanguin s'abaisse le plus lentement, d'où un effet antibiotique plus prolongé que celui des autres tétracyclines.

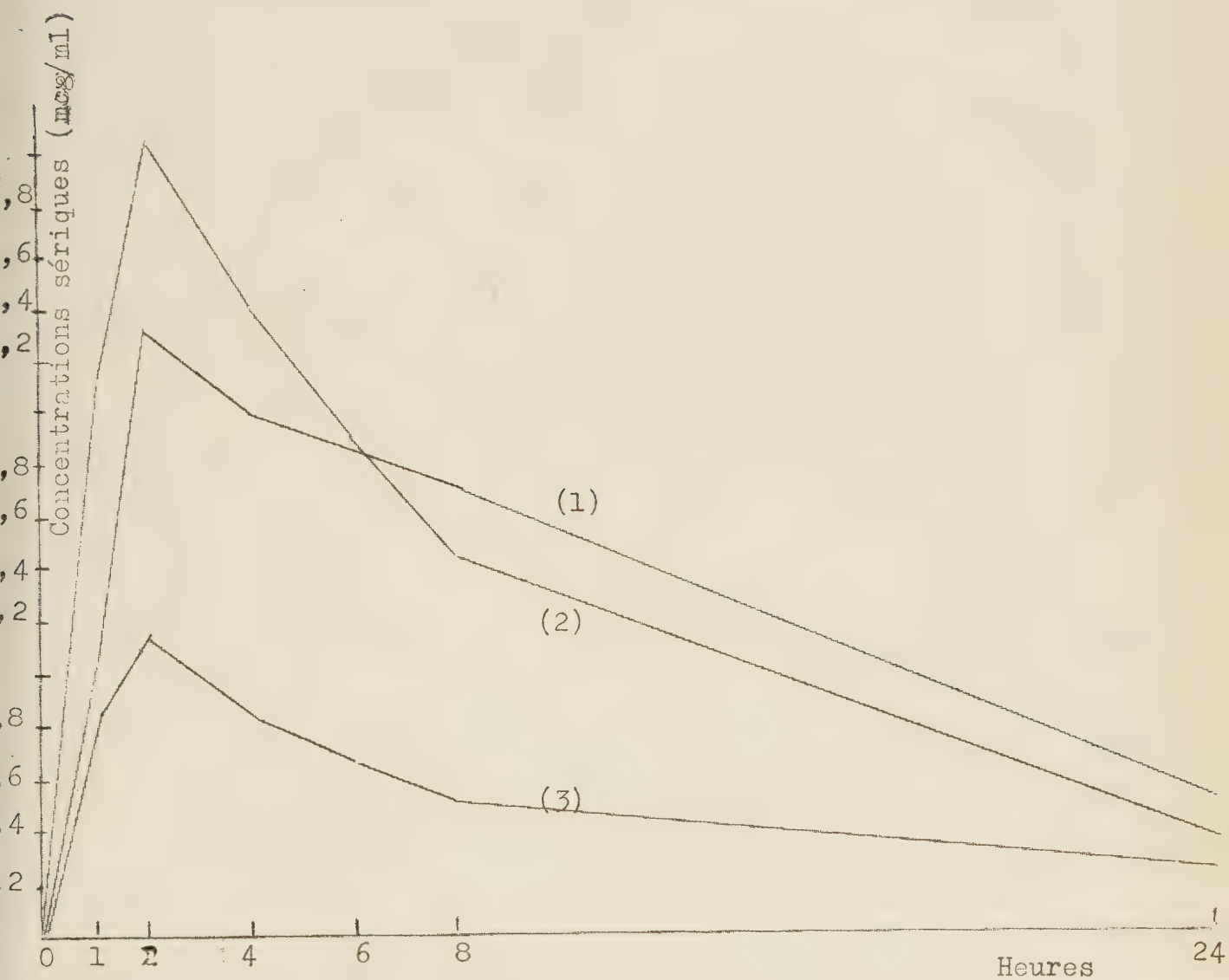



Fig. 2 - Taux sanguins moyens obtenus avec chacune des trois tétracyclines après administration buccale chez le chien d'une dose unique de 25 mg/kg.

(1) - Déméthylchlortétracycline
(2) - Tétracycline
(3) - Chlortétracycline

.../...

D'autres études identiques (43) ont été faites chez l'homme et indiquent (fig.3& 4) des taux sanguins de Déméthylchlortétracycline constamment supérieurs aux taux des autres tétracyclines.

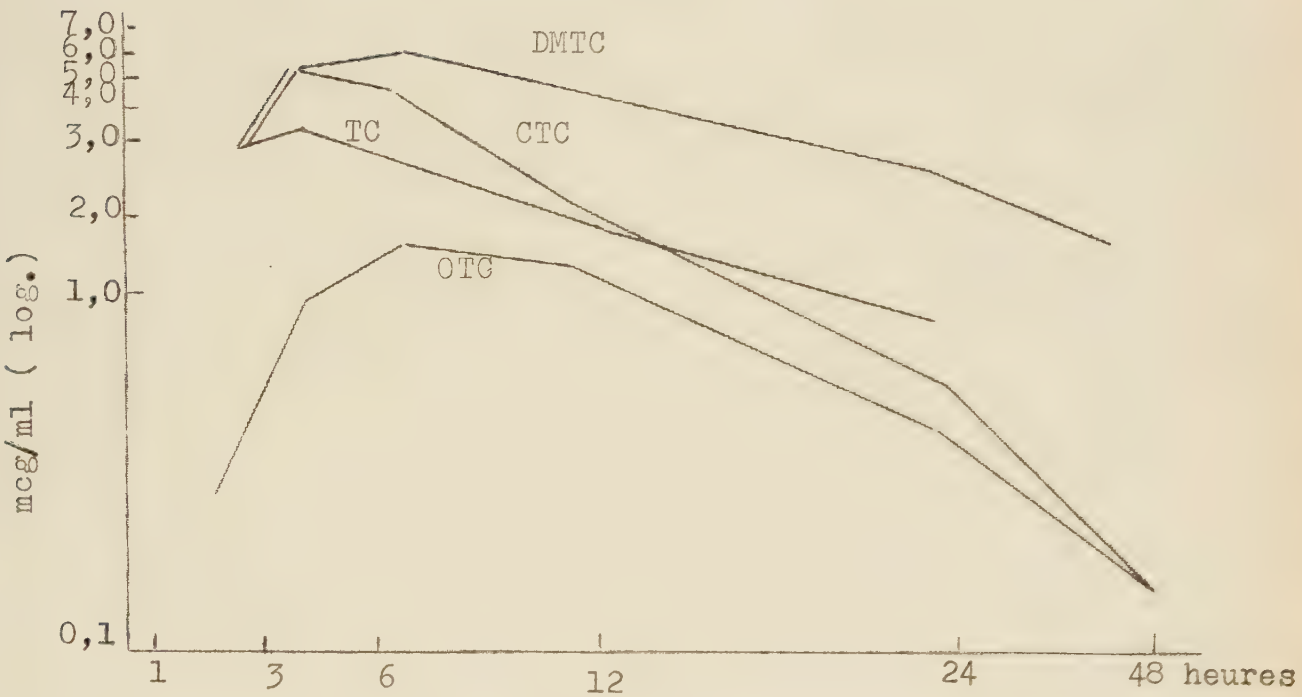



Fig. 3 - Taux sériques d'activité antibactérienne après une dose unique de 500 mg de chacune des quatre tétracyclines, calculée en équivalent de tétracycline.

D'après FINLAND et coll.

(1) et (2) - Action de la D.M.T.C. par rapport à la Tétracycline
(3) et (4) - Action de la D.M.T.C. par rapport à la D.M.T.C.

Fig. 4 - Courbes de concentration sérique après une prise unique par voie buccale de 150 mg (courbes 2 et 4) et 300 mg (courbes 1 et 3) de Déméthylchlortétracycline.

Le taux sanguin d'antibiotique a été étudié aussi lors de traitements continus (Fig. 5) ce qui permet de constater l'obtention d'un taux élevé et constant, en palier, de Déméthylchlortétracycline.

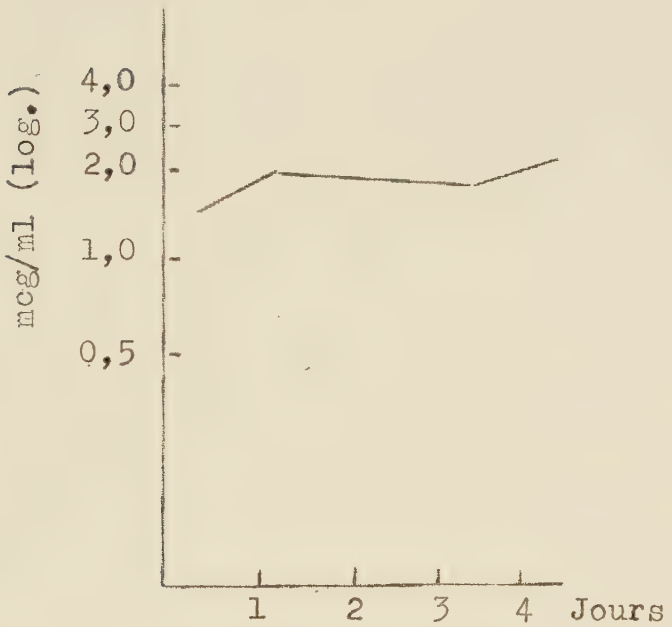



Fig. 5 - Concentration sérique de la Déméthylchlortétracycline après la prise de 125 mg, quatre fois par jour.

D'Après BOGER et coll.

De même ont été étudiées (Fig. 6) les concentrations sériques d'antibiotiques pendant plusieurs jours de traitement continu avec la Tétracycline en 4 prises par jour de 250 mg, soit 1 gramme par jour, et avec la Déméthylchlortétracycline à la dose quotidienne de 500 mg, c'est-à-dire deux fois moindre, en 4 prises de 125 mg et en 2 prises de 250 mg.

On s'aperçoit que les taux sanguins sont dans les trois cas pratiquement aussi importants et aussi durables.

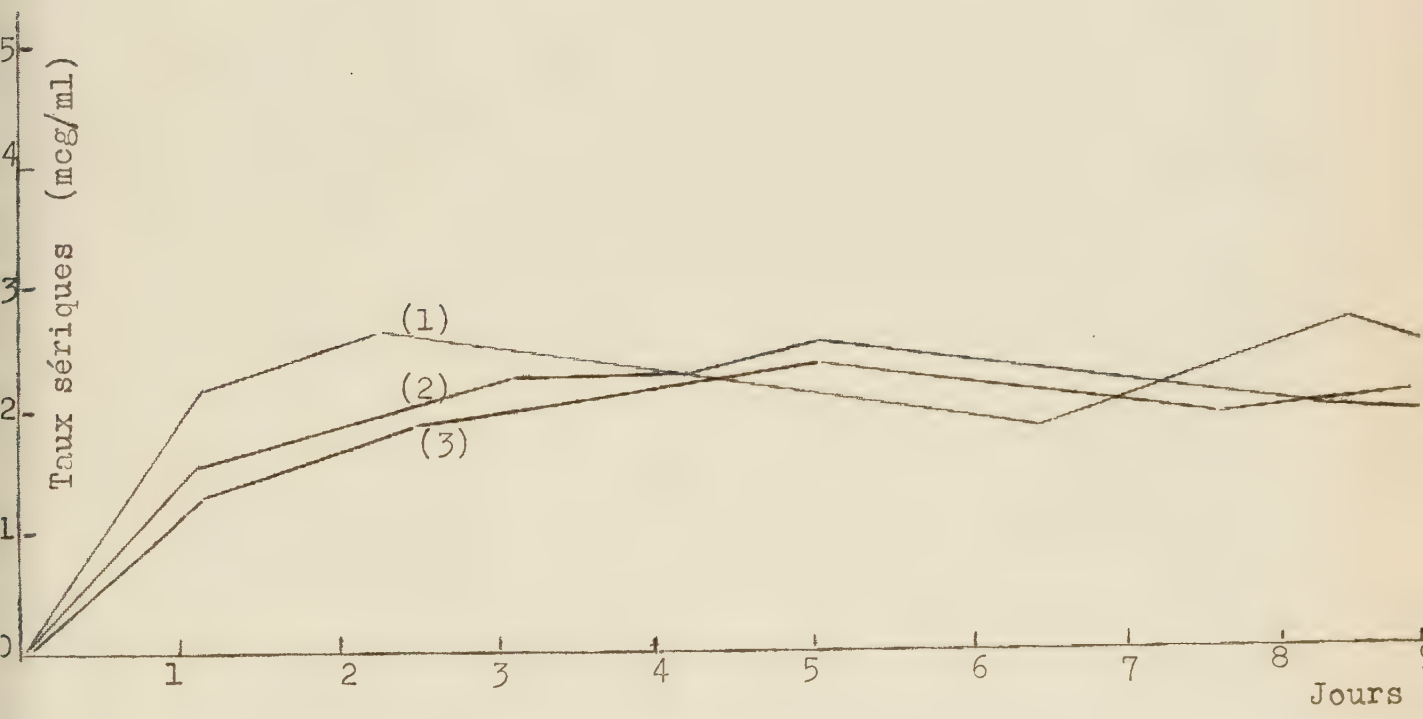



Fig. 6 - Concentrations sériques d'antibiotiques après administration buccale chez l'homme de :

(1) - Tétracycline (250 mg x 4 par jour)
(2) - Déméthylchlortétracycline (125 mg x 4 par jour)
(3) - Déméthylchlortétracycline (250 mg x 2 par jour)

.../...

II - DIFFUSION -

La diffusion par voie intra veineuse des tétracyclines en général ne présente pas de caractère particulier. Elle permet une flèche de concentration très rapide avec un pouvoir bactéricide qu'on ne peut atteindre par voie orale. Mais il faut toujours faire suivre l'injection intra veineuse, du traitement par voie orale, l'élimination, en cas d'administration intra veineuse, étant très rapide.

La diffusion dans les tissus est bonne dans le foie, les reins et les poumons, moins bonne dans les muscles et le cerveau, variable dans les séreuses, la plèvre et le liquide céphalo rachidien.

Comparativement, la diffusion dans la plèvre est très mauvaise pour la Chlortétracycline, meilleure pour l'Oxytétracycline, et bonne pour la Tétracycline et la Déméthylchlortétracycline ; la diffusion est également bonne à travers le placenta et dans le liquide d'ascite.

La diffusion dans le liquide céphalo rachidien est mauvaise pour l'Oxytétracycline, faible pour la Chlortétracycline, bonne pour la Tétracycline, même si les méninges sont normales, et meilleure encore pour la Déméthylchlortétracycline où, pour une prise unique de 1 gramme, des taux allant de 0,17 à 0,21 mcg/ml ont pu être décelés après quatre heures (23) (6).

KELLY, KANEGIS et BUYSKE (40) ont étudié le métabolisme de l'antibiotique chez le chien, à l'aide de Déméthylchlortétracycline marquée au carbone 14.

Ils ont pu suivre la diffusion de la Déméthylchlortétracycline et constater sa répartition dans tout le corps de l'animal, à l'exception de la graisse.

D'autres ont trouvé une concentration de Déméthylchlortétracycline dans la bile, particulièrement élevée, trente fois supérieure à celle du sérum (23).

MALEK, KOLE et ZAK (54) ont étudié la diffusion de l'Oxytétracycline, de la Chlortétracycline et de la Déméthylchlortétracycline dans différents tissus lors d'états pathologiques, par exemple des foyers de bronchopneumonie, la périphérie de l'ulcère gastrique et les plaques artérios-clérotiques. Ils ont trouvé une bonne diffusion en général, avec des différences de distribution et de fluorescence, suivant les localisations et les états pathologiques.

Dans les méningites, la diffusion des tétracyclines n'est bonne que pour la Déméthylchlortétracycline. Pour les autres, la diffusion n'est égale qu'à 30 % de la concentration, ce qui fait que les doses normales se révèlent alors faibles et peu actives.

III - ELIMINATION -

L'élimination des tétracyclines est surtout urinaire. On retrouve dans les urines 10 à 15 % de la dose ingérée. Elle se fait aussi par la bile où la concentration y est de beaucoup supérieure à celle du plasma, comme nous l'avons vu plus haut. Les tétracyclines, en particulier la Déméthylchlortétracycline et la Tétracycline, peuvent aussi, parfois, s'éliminer par le lait.

Par leur élimination intestinale, elles participent au cycle entéro-hépatique.

Les études du métabolisme de la Déméthylchlortétracycline marquée au carbone 14 dont nous avons parlé au chapitre précédent (40) consistent à injecter par voie intra veineuse, à deux chiens, une dose de 4 mg/kg de Déméthylchlortétracycline.

.../...

En sept jours, 75 % de la dose totale de Déméthylchlortétracycline sont recueillis dans les urines et 15 % dans les fécès. Dans l'excrétat total, on retrouve 93 % de la dose totale de Déméthylchlortétracycline, non métabolisée.

Des études comparatives de l'élimination urinaire des différentes tétracyclines ont été effectuées chez le chien. Elles démontrent, sur la figure 7, que =

- les trois tétracyclines étudiées se retrouvent rapidement dans l'urine à des taux élevés, les taux de la Déméthylchlortétracycline et de la Tétracycline demeurant plus importants que ceux de la Chlortétracycline.

- la concentration urinaire de la Déméthylchlortétracycline est la plus importante des trois tétracyclines et ce taux élevé entraîne l'activité antibiotique dans l'urine, la plus persistante.

(figure 7, voir page suivante)

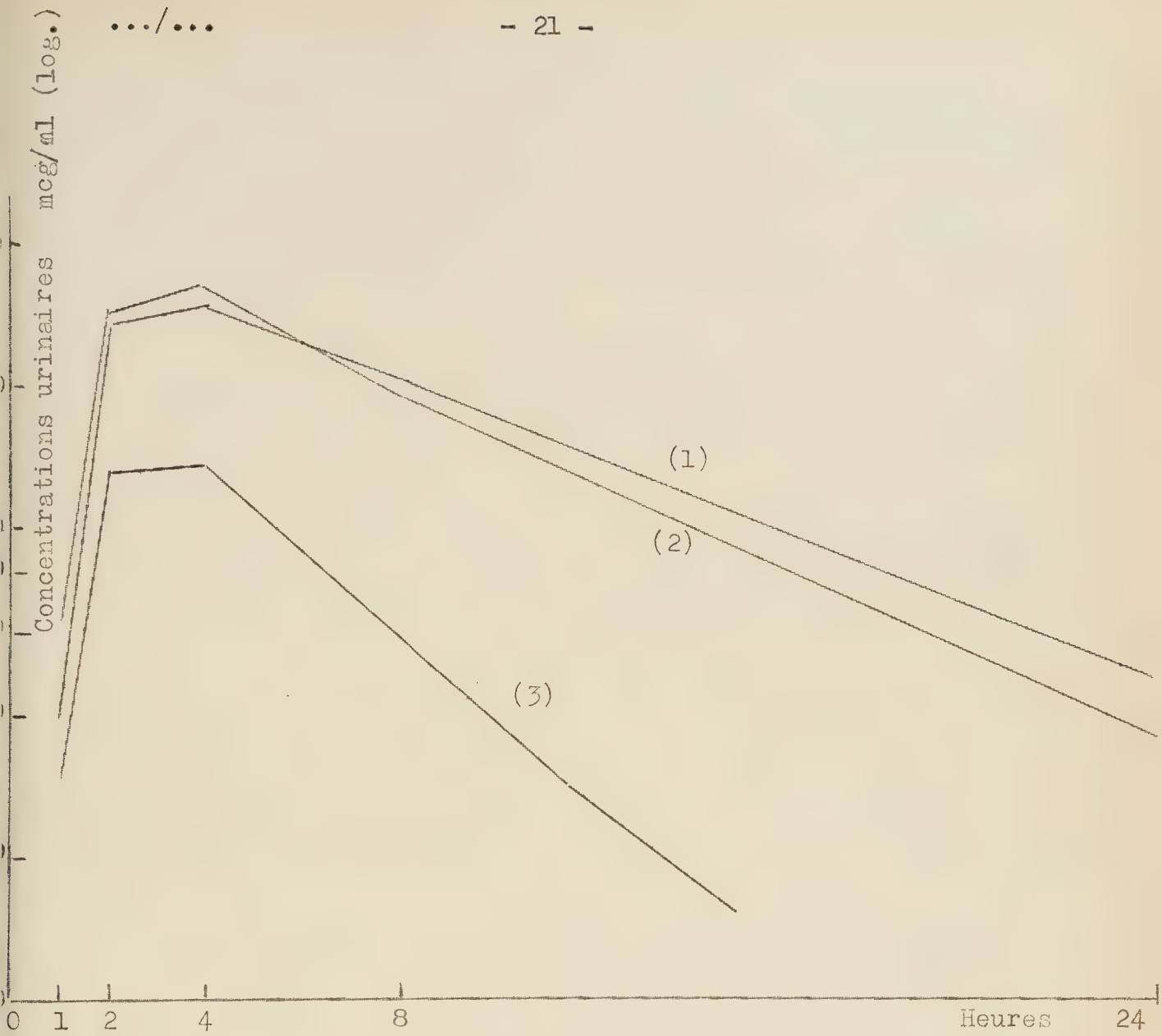



Fig. 7 - Taux urinaires moyens obtenus avec chacune des trois tétracyclines après administration buccale chez le chien d'une dose unique de 25 mg/kg de :

(1) - Déméthylchlortétracycline
(2) - Tétracycline
(3) - Chlortétracycline

Chez l'homme, SWEENEY, DORNBUSH et HARDY (74) ont étudié l'activité antibiotique dans les urines et les féces après administration orale et intra veineuse de Déméthylchlortétracycline. Dans des échantillons de 104 heures, on retrouve 32 % des antibiotiques dans les urines et 6 % dans les fécès, aussi bien en pathologie infectieuse que chez des sujets sains.

S'il existe de grandes variations d'activité antimicrobienne sérique maximum après administration buccale, il existe aussi des variations similaires dans les deux voies d'excrétion.

Si l'administration est buccale ou intra veineuse, les variations des quantités d'antibiotiques excrétés par les urines et par les fécès sont négligeables.

## TOXICITE -

Des quatre tétracyclines, la Déméthylchlortétracycline et la Tétracycline sont les moins toxiques. La dose léthale 50 de la Déméthylchlortétracycline est de 150 mg/kg par voie intra veineuse et de plusieurs g/kg par voie buccale.

La plus toxique serait la Chlortétracycline, entrainant des troubles hépatiques. Chez le chien, l'étude de la toxicité chronique de la Déméthylchlortétracycline prouve que les troubles pathologiques n'apparaissent qu'à des doses extrêmement élevées dépassant de très loin (500 fois) les doses thérapeutiques.

On dispose donc d'une marge importante de sécurité surtout pour les traitements de courte durée pendant lesquels

peuvent être données des doses de 2 à 4 grammes durant 10 à 12 jours sans aucun danger. Pour les traitements de longue durée, de 20 jours et plus, il y a lieu d'être prudent et de restreindre les doses.

## EXPERIMENTATION BIOLOGIQUE -

KUCK et REDIN (45) ont étudié l'action comparée de la Déméthylchlortétracycline et de la Tétracycline dans le traitement d'infections expérimentales de la souris. Les posologies et les concentrations plasmatiques ont été comparées dans cinq infections expérimentales. La Tétracycline est souvent le moins actif des deux antibiotiques et donne les concentrations plasmatiques les moins persistantes après une dose unique, quelque soit la voie d'introduction : intra veineuse, buccale ou sous-cutanée.

## ADMINISTRATION -

La voie d'administration de choix de la Déméthylchlortétracycline est la voie orale.

La voie intra veineuse est possible, en injection directe ou en perfusion lente comme pour l'Oxytétracycline, à des doses 5 fois moindres que la dose per os ; elle n'est pas utilisée actuellement.

La voie intra musculaire n'est pas employée, en raison d'une résorption plus rapide, d'une élimination plus rapide également, et d'une imprégnation moins bonne des tissus.

Les voies rectale, intra rachidienne et sous cutanée sont à rejeter.

Localement, comme pour les autres tétracyclines, l'action antibiotique est possible mais elle n'est pas meilleure que celle des antiseptiques classiques.

## POSOLOGIE -

Chez l'adulte, la dose désormais classique est de 600 mg par jour en deux prises de 300 mg à douze heures d'intervalle, ou plus rarement, car ne présentant pas d'avantages supplémentaires, en quatre prises de 150 mg à six heures d'intervalle.

Les doses quotidiennes peuvent être portées à 900 mg et même à 1.200 mg pro die dans les infections très graves ou pendant un traitement d'attaque de vingt-quatre à quarante huit heures.

Chez l'enfant, la dose moyenne utilisée est de 10 à 15 mg par kg et par vingt-quatre heures, quelques troubles gastro intestinaux apparaîssant pour des doses égales ou supérieures à 20 mg/kg.

La durée du traitement est de 8 à 15 jours, souvent moins.

Nous remarquons que la posologie utile est environ égale à la moitié de celle des autres tétracyclines.

## C L I N I Q U E

La plus vaste expérimentation clinique de la Déméthylchlortétracycline a été lancée au printemps 1959 par SHAPIRO et PHILLIPS (72) des Laboratoires Lederle à Pearl River N.Y. (U.S.A.) après plus de quatre années de recherches de laboratoires et d'essais cliniques préliminaires.

Les expérimentateurs furent très divers : sur un millier de médecins sollicités, plus de 400 ont répondu après moins de un an. Ils avaient traité des malades pris au hasard, non sélectionnés, dont le nombre s'est élevé à 4.704.

Ces malades traités par la Déméthylchlortétracycline étaient répartis dans tout le territoire des Etats Unis, en particulier sur la côte Pacifique (1.000), dans la région centrale sud-ouest (1.100) et sur la côte Atlantique moyenne (700).

Plus de 550 entités cliniques ont ainsi été envisagées et les résultats cliniques ont été sélectionnés, triés et étudiés par des méthodes électroniques.

Les malades étaient également répartis parmi les deux sexes et 42 % d'entre eux étaient âgés de 21 à 45 ans. Ils ont reçu des doses quotidiennes allant de 150 à 3.600 mg de Déméthylchlortétracycline, mais 70 % des patients en ont reçu 600 mg par jour, en quatre prises de 150 mg.

Les résultats ont été classés en "satisfaisants", comprenant les cas guéris et les cas améliorés, et en "non satisfaisants". Les auteurs ont dénombré 5.144 états infectieux, 735 malades présentant au moins deux affections traitées simultanément. Ils ont noté 4.432 réponses

favorables, soit 86 % des malades, guéris ou améliorés, et 14 % de cas non satisfaisants. 275 réponses incertaines ou équivoques n'ont pas été comptées.

On peut remarquer dans le tableau ci-après le détail des résultats obtenus suivant les différents groupes d'affections traitées.

| Types d'infection | Cas | Satisfaisants | | | Non satisfaisants | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Guéris | Améliorés | % | Nbr. | % |
| Respiratoire ..... | 2.167 | 1.119 | 843 | 90;5 | 205 | 9,5 |
| Génito urinaire ..... | 1.196 | 449 | 492 | 78,7 | 255 | 21,3 |
| Dermatologie ..... | 832 | 378 | 338 | 86,1 | 116 | 13,9 |
| Syndromes O.R.L. ..... | 268 | 149 | 80 | 85,4 | 39 | 14,6 |
| Maladies spécifiques à bactéries ou à rickettsies | 152 | 98 | 42 | 92,1 | 12 | 7,9 |
| Système cardio vasculaire et lymphatique ..... | 76 | 39 | 26 | 85,5 | 11 | 14,5 |
| Plaies ..... | 76 | 40 | 25 | 85,5 | 11 | 14,5 |
| Système digestif ..... | 71 | 29 | 32 | 85,9 | 10 | 14,1 |
| Bouche ..... | 62 | 44 | 14 | 93,5 | 4 | 6,5 |
| Os et articulations ..... | 54 | 17 | 28 | 83,3 | 9 | 16,7 |
| Divers ..... | 190 | 74 | 76 | 78,9 | 40 | 21,1 |
| TOTAL ..... | 5.144 | 2.436 | 1.996 | 86,2 | 712 | 13,8 |

Une étude bactériologique de nombreux cas parmi ces affections a été relatée plus haut dans le chapitre du spectre antibiotique (page 7) de la Déméthylchlortétracycline.

Des précisions nous sont données suivant le type d'infection :

.../...

Système respiratoire :

Ont été traitées des affections du nez et du pharynx, donnant les meilleurs résultats, soit 94 % de réponses favorables ; des affections du larynx, de l'appareil trachéo bronchique, des sinus, des poumons et des plèvres, ces dernières localisations répondant le moins mais le taux de réponses favorables restant très élevé, à 88 %. Bactériologiquement, 88 % des staphylocoques et 94 % des streptocoques ont réagi avec succès.

Système génito urinaire :

C'est ici que le taux le plus faible de bonnes réponses cliniques a été enregistré, il est de 79 %. On peut distinguer les affections aiguës, répondant mieux, (88 % de réponses favorables), des affections chroniques, répondant moins bien (67 % de réponses favorables).

Dermatologie :

Dans l'acné, une efficacité est à remarquer dans 80 % des cas, soit 256 cas, ce qui est important mais les guérisons véritables sans rechute n'ont concerné que 35 cas.

- 246 abcès ou cellulite ont très bien répondu au traitement = 90 % de réponses favorables.
- 139 furoncles et anthrax ont répondu presque aussi bien = 85 % de réponses favorables

Bactériologiquement, 81 % des staphylocoques ont bien répondu au traitement et tous les streptocoques de même.

Maladies spécifiques à bactéries et rickettsies :

Elles groupent une grande variété d'infections pour lesquelles 92 % de succès ont été obtenus.

Enfin, de très bons résultats sont à signaler dans les affections vénériennes telles que le chancre mou, la gonococcie et la maladie de Nicolas FAVRE.

Sur 59 cas, furent obtenues 55 guérisons, 1 amélioration et 3 cas restèrent inchangés, soit 95 % de réponses favorables.

A signaler aussi des cas de bartonellose, de brucellose, de dysenterie amibienne, d'érysipèle, de coqueluche, de salmonellose.

Une septicémie à méningocoque n'a pas répondu au traitement.

Parmi les infections auriculaires et mastoïdiennes, on obtint 85 % de réponses favorables se répartissant comme suit :

| | Cas | Succès | % |
|---|---|---|---|
| Otite externe ..... | 63 | 55 | 87,3 |
| Otite moyenne ..... | 89 | 77 | 86,5 |
| Otite aigüe ..... | 57 | 55 | 96,5 |
| Otite chronique ..... | 20 | 15 | 75,0 |
| Mastoïdite ..... | 6 | 5 | 83,3 |
| Mastoïdite aigüe ..... | 1 | 0 | - |
| Mastoïdite chronique ... | 8 | 5 | 62,5 |
| Autres infections auriculaires diverses .. | 24 | 17 | 70,8 |

Dans les infections gingivo dentaires =

94 % de bons résultats dans les affections suivantes : abcès alvéolaire, sialadénite, gingivite, péricoronite, stomatite, angine de Vincent, muguet, sialite.

Dans les infections du tube digestif =

86 % de bons résultats dans les affections suivantes : diverticulite, appendicite, gastro entérite, iléite, colite, abcès intestinal.

.../...

Dans les infections ostéo articulaires =

Résultats intéressants dans des arthrites infectieuses, ostéomyélites et ténosynovites suppurantes.

Les auteurs ont comparé leurs résultats thérapeutiques avec ceux d'autres traitements antibiotiques.

Dans la première colonne du tableau ci-après figurent les cas de réponses favorables de la Déméthylchlortétracycline après échec de divers autres antibiotiques ; dans la deuxième colonne se trouvent, à l'inverse, les cas résistants à la Déméthylchlortétracycline ayant répondu favorablement à différents autres antibiotiques.

| | Succès de DMTC | Après échec de DMTC |
|---|---|---|
| Chloramphénicol ..... | 108 | 27 |
| Erythromycine ..... | 38 | 12 |
| Kanamycine ..... | 7 | 2 |
| Nitrofurane ..... | 56 | 9 |
| Novobiocine ..... | 9 | 3 |
| Nystatine ..... | 22 | 0 |
| Oléandomycine ..... | 35 | 6 |
| Pénicilline ..... | 184 | 21 |
| Péni Strepto ..... | 59 | 6 |
| Sulfamides ..... | 194 | 25 |
| Tétracyclines ..... | 153 | 10 |
| Autres ..... | 16 | 9 |
| TOTAL ..... | 881 | 130 [x] |

[x] - Il y eut 112 cas parmi ces 130 pour lesquels un seul autre antibiotique ne suffît pas.

.../...

D'autres expérimentations cliniques générales ont été faites ; nous en signalerons les principales :

- LEDERER, LOPEZ-WILLE et LOPEZ PINTO (47) ont traité 139 affections diverses avec succès et avec un minimum d'effets secondaires. Ils ont employé chez l'adulte une dose d'attaque de 750 à 900 mg et une dose d'entretien de 600 à 450 mg par jour ; chez l'enfant : 12,5 mg/kg/jour.

Parmi les maladies traitées figurent 32 infections rhinopharyngées, 38 infections bronchopulmonaires, 5 coqueluches, 17 infections urinaires dont 2 chez des femmes enceintes qui ont accouché d'enfants normaux sans complication, 7 infections intestinales dont 5 paratyphoïdes et 2 colites chroniques, 8 infections gynécologiques, 7 infections cutanées dont 4 gangrènes diabétiques, 3 adénites infectieuses et 9 infections neuro chirurgicales.

- LIMSON (50) a étudié l'efficacité de la Déméthylchlortétracycline dans le traitement d'infections générales graves au nombre de 35, comprenant des infections hépato-biliaires, pleurésies purulentes, abcès du cerveau, endocardite bactérienne et atteintes plus communes telles que amygdalites et pyélonéphrites.

Les malades ont reçu 300 mg de Déméthylchlortétracycline toutes les 12 heures ou toutes les 8 heures dans les cas graves. Après 2 à 4 jours de traitement, le taux sérique de Déméthylchlortétracycline s'élevait de 1,56 à 6,25 mcg/ml, valeurs équivalant à 6,25 à 25 mcg/ml de Tétracycline, alors que la dilution inhibitrice maximum du sérum envers une souche de Streptocoque -A-β - hémolytique varie entre 1,4 et 1,64 mcg/ml de Déméthylchlortétracycline.

- BROVELLI, SIEGENTHALER et WIESMANN (9) signalent le traitement de 50 infections diverses par la Déméthylchlortétracycline, avec d'excellents résultats dans les affections

des voies respiratoires en particulier. Ils obtiennent 8 guérisons sur 21 cas d'infection urinaire.

- BERTEAU (4) a essayé le traitement par la Déméthylchlortétracycline de 13 malades atteints d'affections fébriles infectieuses telles que pneumopathies aigües, érysipèle, septicémie à colibacille, brucelloses, ... La dose de 600 mg par jour associée à des levures a donné 12 bons résultats et un échec; il s'agissait d'une pneumopathie aigüe chez un éthylique.

- SIEGENTHALER et STUTZ (73) ont employé la Déméthylchlortétracycline chez 90 malades atteints principalement d'affections aigües ou chroniques des voies respiratoires. Ils obtiennent de bons résultats avec très peu de réactions secondaires. Ils notent que l'antibiotique reste contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale.

- BRECHT (7) a utilisé la Déméthylchlortétracycline chez 80 malades en obtenant le même effet thérapeutique qu'avec la Tétracycline, avec des doses plus faibles (3/5) en deux administrations quotidiennes.

- VOSTI, WILLETT et JAWETZ (77) emploient la Déméthylchlortétracycline chez 59 malades atteints d'infections des voies respiratoires inférieures, des voies urinaires et de la peau. Leurs résultats cliniques répondent aux tests de sensibilité in vitro.

## PNEUMOLOGIE -

KINGSTON, CHANOCK, MUFSON et HELLMAN (42) ont étudié l'efficacité de la Déméthylchlortétracycline sur les pneumopathies virales, en particulier la pneumonie à virus EATON.

Parmi 290 malades, les réactions sérologiques répondaient au virus EATON seul dans 190 cas, et au même virus associé à d'autres dans 24 cas.

L'intérêt de la Déméthylchlortétracycline réside dans le fait d'avoir réduit la durée de la fièvre, de la toux, des râles, du malaise et de la fatigue. L'antibiotique a, en outre, arrêté la progression de la maladie et accéléré l'éclaircissement de l'infiltration pulmonaire.

KOHN, GRATER et HINES (44) ont traité 310 malades atteints d'allergie du système respiratoire et d'infections associées. Les réponses cliniques sont favorables chez 270 patients, soit 87 % des cas.

Les auteurs admettent que 150 mg de Déméthylchlortétracycline équivalent à 250 mg de Tétracycline.

DUKE, KATZ et DONOHOE (22) ont soigné 32 infections pulmonaires bactériennes aigües avec 125 mg de Déméthylchlortétracycline toutes les 6 heures, en moyenne. Ils ont obtenu 30 résultats satisfaisants et pensent que la Déméthylchlortétracycline semble avoir une activité thérapeutique plus proche de celle de la pénicilline que de celle des autres tétracyclines.

## PEDIATRIE -

ROSSE, PUIG et ZAREMBA (70) ont essayé chez l'enfant trois formes infantiles de la Déméthylchlortétracycline : les gouttes, la suspension et le sirop. Ils remarquent que les taux sériques sont plus élevés, avec une dose de 5 mg/kg en gouttes qu'en sirop, le taux étant intermédiaire pour la forme en suspension. Les raisons de ces différences restent inexpliquées. Avec la même dose de Déméthylchlortétracycline et de Tétracycline, on trouve en vingt-quatre heures des taux d'antibiotique identiques ; mais, étant donné que la Déméthylchlortétracycline est trois fois plus active, les concentrations sériques valent trois fois celles obtenues avec la Tétracycline.

MARSTRANDER et NORSKE LAEGEFOREN ont expérimenté la Déméthylchlortétracycline en sirop ou en gouttes chez 56 enfants âgés de 1 mois à 6 ans, à la dose de 20 mg par kg et par jour pendant vingt-quatre heures, puis de 10 mg par kg et par jour pendant 4 à 10 jours. Ils ont obtenu 28 résultats très satisfaisants, 17 améliorations et 11 échecs partiels ou complets. Il s'agissait de 48 pneumonies, 4 otites moyennes, 3 amygdalites et 1 infection urinaire.

GIBBONS et REICHELDERFER (33) ont étudié la pénétration placentaire de la Déméthylchlortétracycline ainsi que sa toxicité chez des nouveaux nés prématurés ou à terme. Avec une dose de 6 à 12 mg/kg per os, les taux sériques sont satisfaisants chez le nouveau né, mais in vitro, il faut des concentrations trois fois supérieures pour obtenir le même effet antibiotique. Aucune réaction indésirable ni accumulation n'apparaîssent chez le nouveau né.

- NEUMAYER (60) relate le traitement par la Déméthylchlortétracycline de diverses infections du nouveau né, de pneumonies, d'otites, de furonculoses et de pyuries, avec des doses per os de 10 mg par kg et par jour. L'action de l'antibiotique est rapide dans tous les cas sauf dans les pyuries.

- ASAY, DOHI et KOCH (3) signalent que la Déméthylchlortétracycline est bien tolérée en pédiatrie, à la dose de 10 à 15 mg/kg/jour et que le taux sanguin d'antibiotique est convenable si la dose est prise en 3 fois, toutes les 8 heures. Ils constatent que la réponse clinique est bonne dans la plupart des infections bactériennes courantes.

- LEVIN et HOSIER (48) ont traité par la Déméthylchlortétracycline et l'Auréomycine, chez un jeune garçon de 5 ans, une péricardite à Salmonella du groupe C, germe cultivé à partir du liquide péricardique. Il n'existe que 8 cas de ce genre dans la littérature dont 2 furent mortels. Ici, le traitement antibiotique associé à la cortisone a entrainé une guérison rapide.

## UROLOGIE -

ROBERTS, SENECA, LATTIMER et MILNER (69) ont traité 75 infections génito urinaires. Sur l'ensemble, les urines ont été stérilisées dans 33 % des cas. Dans les infections à germe Gram positif, les urines ont été stérilisées dans 91 % des cas. L'efficacité de l'antibiotique est donc beaucoup plus faible pour le germe Gram négatif. Les infections aigües répondent mieux que les infections

chroniques à la Déméthylchlortétracycline et la posologie employée a été de 300 mg par jour pendant 6 jours.

TRAFTON et LIND (75) ont utilisé la Déméthylchlortétracycline dans le traitement de 47 infections chroniques des voies urinaires, à la dose de 150 à 300 mg trois fois par jour pendant 2 à 15 jours. Les résultats donnent 32 % d'améliorations importantes et 55 % d'améliorations moyennes.

POCHI et STRAUSS (66) ont obtenu la guérison de 32 cas sur 36, soit 89 %, d'uréthrite gonococcique aigüe masculine. Le traitement comportait une dose unique de 900 mg de Déméthylchlortétracycline. Ils notent 17 % de réactions secondaires mais des doses plus faibles, moins toxiques, sont aussi efficaces.

BROWN, BROWDER et TURCK (10) ont traité, pendant six semaines de suite, 22 malades atteints de bactériurie persistante ; ils en ont traités 12 par la Déméthylchlortétracycline, 6 par la Chlortétracycline et 4 par la Cyclosérine. Trois résultats furent parfaits, un autre fut nul et les autres moyens. Dans ces cas, les cures courtes sont aussi efficaces que les traitements prolongés.

DOROSHOW et ABESHOUSE (18) ont utilisé la Déméthylchlortétracycline dans le traitement d'infection des voies urinaires, notamment dans 20 cas de résection transuréthrale avec infection des voies urinaires : la réponse clinique fut très bonne chez 13 malades ; 4 cas de cystite et de pyélonéphrite ont également bien répondu. Dans 37,5 % des cas, aerobacter aerogenes était responsable.

## DERMATO-VENEROLOGIE -

La Déméthylchlortétracycline a été utilisée par ALLISON (1) dans le traitement de l'urétrite gonococcique aigüe. 267 malades ont été répartis en deux groupes :

Le premier groupe, de 123 malades, a reçu 600 mg de Déméthylchlortétracycline en une seule dose, per os. Le deuxième groupe en a reçu 900 mg per os en une seule dose également.

Les résultats ont été les suivants :

- dans le premier groupe, 110 malades sur 123 ont été suivis et 92 réponses furent favorables au traitement, soit 84 % des cas.
- dans le deuxième groupe, 128 malades sur 144 ont pu être suivis : on obtint 119 cas de guérison clinique et bactériologique, soit 93 % de succès.

- MARMELL et PRIGOT (55), de même, ont traité 81 blennorragies aigües chez l'homme par la Déméthylchlortétracycline ; 62 malades sont revenus après traitement pour examen. Tous étaient guéris sauf 2 pour lesquels la réinfection était probable. Ils avaient reçu 300 mg à 1 gramme de Déméthylchlortétracycline en une journée.

Ces mêmes auteurs signalent l'action favorable de la Déméthylchlortétracycline sur deux cas de maladie de Nicolas FAVRE.

- KANOF et BLAU (39) ont étudié l'effet de la Déméthylchlortétracycline dans le traitement des dermatoses pustuleuses. Il s'agit de 67 malades, âgés de 9 à 64 ans, ayant reçu pendant 4 à 16 semaines une dose de 600 mg de Déméthylchlortétracycline en 4 prises par jour.

.../...

- Dans un premier groupe de 22 malades, 19 d'entre eux, soit 86 % ont répondu au traitement de manière satisfaisante. Ils réunissaient les affections suivantes : impétigo, folliculite de la bouche, furonculose, hydrosadénite suppurée, couperose pustuleuse et pyodermite secondaire.

Parfois, la guérison était totale en 7 jours.

On note 3 échecs dans le traitement de furonculoses, dûes au staphylocoque doré type 80/81, très résistant à la Déméthylchlortétracycline et aussi à la Tétracycline.

- Dans un deuxième groupe ont été traités 45 cas d'acné vulgaire pustuleuse, avec 38 cas (soit 84 %) d'amélioration excellente ou bonne. Mais chez la moitié de ces malades, il y eut rechute après la fin du traitement. Ils avaient reçu 600 mg par jour de Déméthylchlortétracycline pendant une ou deux semaines puis 250 à 300 mg par jour ensuite.

- FUHRMAN et DROWNS (28) ont traité par la Déméthylchlortétracycline à la dose de 600 mg par jour, 44 malades atteints d'acné vulgaire modérément grave de type kystique. Ils ont obtenu de bonnes réponses cliniques, surtout envers les formes rosacées et les autres infections diverses à pyogènes.

- BRUJIS (11) signale aussi le traitement de l'acné staphylococcique par la Déméthylchlortétracycline. Il présente le cas de 30 malades atteints de divers types d'acné ayant reçu 300 à 450 mg par jour de Déméthylchlortétracycline : 25 d'entre eux ont bénéficié d'une amélioration de 80 à 100 %. L'effet du traitement a été nul chez 2 malades.

- MEYER-RHONE (57) a traité 51 dermatoses diverses par 600 mg pro die de Déméthylchlortétracycline pendant 6 à 8 jours et a obtenu 35 résultats excellents. Il signale que 2 cas d'acné et une furonculose n'ont pas été influencés par

le traitement. Il n'a pas retrouvé de staphylocoques dans les selles des malades.

- PRIGOT, de MAYNARD et ZACH (67) nous rapportent les cas de 150 malades ambulatoires atteints d'infections des tissus mous, traités par la Déméthylchlortétracycline à la dose de 600 à 750 mg par jour pendant 6 jours en moyenne, sans autre traitement médical. Ils obtinrent une réduction de la morbidité et de la gravité des actes chirurgicaux et signalent de bons résultats dans les cas de morsures humaines où la cicatrisation se fait en 7 à 10 jours.

## PARASITOLOGIE -

- LOUGHLIN et MULLIN (52) ont utilisé la Déméthylchlortétracycline dans le traitement de la dysenterie amibienne chronique. Chez 36 malades, ils ont donné une dose de 900 mg par jour pendant 10 jours et chez 48 autres malades, ils ont administré cette même dose pendant 7 jours. Ils ont obtenu 91 % de guérison au total.

Les entamœba histolytica avaient disparu dans les selles, dès le cinquième jour et les auteurs estiment que le traitement pourrait être réduit à 5 jours ou deux fois 4 jours à cinq semaines d'intervalle.

- DOUCKASTER et DONOSO (19) ont traité 18 malades atteints d'amibiase chronique par la Déméthylchlortétracycline à raison de 250 mg trois fois par jour pendant 10 jours. La guérison parasitologique était alors de 78 %. En poursuivant le traitement durant 40 jours, le pourcentage de guérison atteignait 86 %. Les auteurs ont en outre constaté la disparition des guiardia et lamblia dans 6 cas sur 7 d'infestation concomitante.

- BRUNO et PALAZZOTO (12) ont essayé l'action de la Déméthylchlortétracycline dans le traitement de la brucellose humaine. L'essai a porté sur 33 malades qui ont reçu 150 mg per os toutes les 6 heures, soit 600 mg par jour, dose abaissée à 450 mg après quatre jours de défervescence thermique. Le traitement a duré 12 à 16 jours et en un an, aucune récidive n'a été observée.

Les auteurs signalent que la concentration inhibitrice in vitro vis-à-vis de "Brucella abortus 80" est de 0,02 gamma par ml pour la Déméthylchlortétracycline et de 0,1 à 20 gamma par ml pour les autres antibiotiques.

- MOSTAJO (59) emploie aussi la Déméthylchlortétracycline pour traiter 10 cas de brucellose. Il a employé une dose initiale de 600 mg puis un traitement d'entretien de 300 mg par jour. Il a obtenu des résultats spectaculaires. Le traitement à domicile a été rendu possible grâce à l'action rapide du dérivé et aucun malade n'a été vacciné par la suite.

- DEL NEGRO et YABUTA (16) nous signalent le traitement par la Déméthylchlortétracycline de 4 cas de maladie de WEIL dont le diagnostic était confirmé par le test d'agglutination positif à 1/400 pour leptospira ictero-hémorragiae. Les malades ont reçu 600 mg par jour de l'antibiotique, soit au total une dose de 4,2 à 8,1 grammes. L'amélioration subjective et objective fut rapide ; la deuxième poussée fébrile n'eut pas lieu dans 3 cas et les 4 malades furent guéris.

## OPHTALMOLOGIE -

- BIETTI et LANZIERI (5) relatent leurs premiers essais sur l'activité exercée par un antibiotique à élimination retardée, la Déméthylchlortétracycline, dans le traitement intermittent du trachome. Chez 101 enfants, dont 12 sont restés sans traitement à titre de comparaison, ils ont donné 150 à 300 mg de l'antibiotique toutes les 48 - 72 ou 96 heures pendant trois mois.

La guérison a été plus ou moins complète dans plus de 90 % des cas.

- Nous trouvons aussi dans la littérature (2) deux cas de périphlébite rétinienne, respectivement d'origine appendiculaire et d'origine dentaire, guéris, l'un par l'Oxytétracycline, l'autre par la Déméthylchlortétracycline. Dans les deux cas était associée localement la pénicilline et une amélioration notable de l'acuité visuelle fut obtenue.

## O B S E R V A T I O N S

Notre modeste contribution à toutes les études cliniques, nombreuses et variées, qui viennent d'être citées au chapitre précédent, ne fait que confirmer la valeur de la DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE dans le traitement des infections microbiennes.

Notre expérimentation, que nous poursuivons actuellement, intéresse particulièrement les infections des voies respiratoires, chez l'adulte et chez l'enfant.

Nous avons également employé la Déméthylchlortétracycline en chirurgie dans les traitements pré et post opératoires ainsi que dans les affections microbiennes intercurrentes.

1º) - Pneumopathies chez l'adulte et chez le vieillard -

Observation Nº 1

Madame LUC... Georgette, 76 ans.

Entrée le 26 Décembre 1961

Pneumopathie aigue : fièvre à 39 º.
Malade grabataire par arthrodèse de hanche.
Très mauvais état général.
Gros signes d'auscultation et radiologiques des deux champs pulmonaires.
T.A. : 20/7

Traitement : MEXOCINE exclusivement.
8 comprimés par jour pendant 12 jours.

Régression progressive des signes et de la température, qui redeviennent normaux au 6ème jour du traitement.

Sort le 18 Janvier 1962 en bon état.

Conclusions : Pas de trouble digestif pendant le traitement.
Pas d'altération N.F.S.

Observation Nº 2

Madame BOUR... Aline, 85 ans.

Entrée le 30 Janvier 1961

Etat général très médiocre - dénutrition importante.

Sur ce terrain : Fièvre à 38º5
Foyer de la base droite (radio)
T.A. : 11/6

Traitement : Bronchocilline IM. pendant 6 jours
= échec
MEXOCINE à la suite, pendant 5 jours
(4 comprimés)

Disparition de tous les signes dès 3ème jour.

Sort en bon état le 14 Février 1962.

Conclusions : Pas de trouble digestif pendant le traitement.
Pas d'altération N.F.S.

Observation Nº 3

Madame NOY ... Marie, 69 ans.

Entrée le 1er Février 1962

Pas d'antécédents notables.
Actuellement : - astnénie +
- anorexie
- Fièvre à 38º - 38º5 persistante
Matité base gauche (radio)

Traitement : 1º) - Bronchocilline IM. 2 jours
= échec
2º) - MEXOCINE à la suite 9 jours
4 comprimés par jour.

Retour à la température normale en 5 jours, progressivement.

Le 10 Février 1962 guérie - sortante.

Conclusions : Pas de trouble digestif pendant le traitement.
Pas d'altération N.F.S.

.../...

Observation Nº 4

Madame PIC... Henriette, 84 ans.

Entrée le 5 Février 1962

Asthme ancien - état de mal asthmatique déclenché par infection pulmonaire.
Fièvre à 39º

Gros signes d'auscultation (radio) -
Etat général très médiocre
T.A. : 15/8

Traitement : MEXOCINE 4 comprimés par jour pendant 9 jours.
Caréna - Théophylline - Cortancyl.

La température redevient normale le 4ème jour.
Disparition des signes pulmonaires.

Sort en bon état le 15 Février 1962.

Conclusions : Pas de trouble digestif pendant le traitement.
Pas d'altération N.F.S.

Observation Nº 5

Madame MAR... Monique, 22 ans.

Entrée le 15 Mars 1962
Enceinte de 7 mois 1/2.

Affection pleuropulmonaire de la base gauche
Début 10 jours avant par angine avec fièvre à 39º non traitée,
- puis toux persistante
- le 12 Mars, apparition de :
-syndrome douloureux de la base gauche avec gêne respiratoire, asthénie, anorexie, fièvre à 39 º

Traitement : Eucalyptine Pénicilline (suppositoire) = échec.

A l'entrée : Syndrome douloureux au premier plan.
Point douloureux exquis de la base gauche.
Respiration courte et superficielle
Radio = opacité de la base gauche, non homogène à limite supérieure irrégulière.
Ponction pleurale = blanche
VS augmentée : 71 mm - 107 mm
Polynucléose neutrophile

/

Traitement : MEXOCINE : 4 comprimés par jour en 2 fois pendant 15 jours.

Régression en 8 jours de tous les signes cliniques, biologiques, radiologiques.

Sort guérie le 31 Mars 1962.

Conclusions : Très bonne efficacité du traitement.
Pas de troubles digestifs à signaler.
Pas d'altération de la N.F.S.

2º) - Poussée infectieuse de bronchite -

Observation Nº 6

Melle PRO ....Eugènie, 72 ans.

Entrée le 11 Janvier 1962

Insuffisance cardiaque à type d'I.V.G. consécutive à une insuffisance aortique ancienne. Dyspnée permanente - oedèmes des membres inférieurs.

Sur ce terrain : Poussée infectieuse bronchique - asystolie - Très mauvais état général.
T.A. : 13/6
Fièvre à 38º5 - état asphyxique (oxygène à l'entrée).

Traitement : Eunéphran
Nériol (intolérance Digitaline)
MEXOCINE 4 comprimés par jour pendant 5 jours.

Régression de tous les signes ajoutés en 3 jours.

Sort, revenue à l'état antérieur le 8 Février 1962.

Conclusions : Pas de trouble digestif pendant le traitement.
Pas d'altération N.F.S.

Observation Nº 7

Madame LEB... Marie, 59 ans.

Entrée le 23 Décembre 1961

Poussée infectieuse bronchique chez insuffisante respiratoire (cyanose chronique) avec coeur pulmonaire chronique (nombreuses récidives infectieuses).

Très mauvais état - Fièvre à 39º5
Dyspnée + cyanose +
Tachyarythmie
hépatomégalie douloureuse
vomissements - précardialgies
Gros signes d'auscultation
des deux champs pulmonaires
(radio).
T.A. : 15/10

Traitement : Camphophylline - Cédilanide -
Diamox + CIK
Pindione - Oxygène quasi permanent
à l'entrée
MEXOCINE 8 comprimés par jour
pendant 12 jours.

Température : revenue à la normale en 6 jours, puis régression progressive de tous les signes, chez une malade devenue apyrétique.

Sort le 9 Février 1962, en aussi bon état que possible - Maison de repos.

Conclusions - Pas d'accident digestif pendant le traitement.
Pas d'altération N.F.S.

3º) - Syndrome grippal -

Observation Nº 8

Madame VER ... Gabrielle, 26 ans.

Entrée le 2 Avril 1962

Pneumopathie grippale sans traitement depuis 15 jours.

Fièvre à 39º
Toux
Dyspnée
Signes cliniques d'hépatisation
de la base droite.

Traitement : Pénicilline 1 million pendant 3 jours
= échec
MEXOCINE 4 comprimés par jour en 2 fois pendant 5 jours

Amélioration progressive et complète de tous les signes.

Sort le 9 Avril 1962, guérie.

Conclusions : Très bonne efficacité du traitement après échec de la pénicilline.
Pas d'intolérance digestive.

Observation Nº 9

Madame DRE... Marie, 82 ans.

Entrée le 30 Mars 1962

Syndrome grippal chez un vieillard.
Fièvre à 39º
Dyspnée
Courbatures

Traitement : MEXOCINE 4 comprimés par jour en deux fois pendant 5 jours.
Amélioration clinique complète dès le 3ème jour.

Transférée à l'Hospice le 5 Avril 1962 en bon état général.

Conclusions : Très bonne efficacité du traitement.
Pas d'intolérance à signaler.

4º) - Infections chez des diabétiques -

Observation Nº 10

Madame PRI... Marie, 70 ans.

Entrée le 6 Avril 1962

Eczéma infecté de tous les plis.
Température oscillant entre 37º et 38º

Terrain : diabétique, obèse.

.../...

Traitement anti-infectieux :

MEXOCINE 4 comprimés par jour en 2 fois.
Amélioration clinique rapide.
Température normale en 8 jours de traitement.

Le 2 Mai 1962, malade pratiquement guérie.

Conclusions : Bonne efficacité du traitement.
Pas de troubles digestifs à signaler.

Observation Nº 11

Madame NIC... Mariana, 71 ans.

Entrée le 1er Avril 1962

Asthénie
Amaigrissement
Mauvais état général

Terrain : diabétique traitée au Glucidoral.
Température oscillant entre 37º2 et 38º pendant 15 jours sans autres signes cliniques.

Traitement : MEXOCINE 4 comprimés par jour en 2 fois pendant 8 jours.
Retour à une température normale se maintenant après le traitement.

Le 2 Mai 1962, malade guérie, encore un peu fatiguée.

Conclusions : Bon effet du traitement.
Pas d'intolérance digestive.

5º) - La Déméthylchlortétracycline en chirurgie -

Observation Nº 12

Monsieur R..... Joseph, 69 ans.

Entré le 2 Février 1962 en chirurgie
pour cure d'une ostéite de l'aile iliaque entretenue par un éclat d'obus et datant de 1916.

Intervention le 3 Février 1962

Suites opératoires : compliquées à la 48ème heure par une crise d'asthme typique de moyenne intensité sans signe en foyer, mais avec expectoration abondante (125 cc) et purulente. Température 38º2.

/

Examen des crachats : flore microbienne polymorphe - absence de B.K.

Au traitement par Pénicilline I million Strepto. Igr. institué avant l'intervention, on ajoute le 5-2-62 :

- Théophylline I.V.
- MEXOCINE 4 comprimés par jour.

Evolution : L'apyrexie est obtenue le 7 Février, après deux jours de traitement. L'expectoration se nettoie, reste seulement spumeuse et tombe à 20 cc au bout de 48 heures. (pas de contrôle bactériologique).

Le traitement est arrêté au bout de 6 jours, et l'apyrexie persiste.

Incidents : néant.
MEXOCINE remarquablement bien supportée chez ce malade asthmatique.

Conclusions : efficacité certaine.

Observation Nº 13

Madame CLO... Juliette, 64 ans.

Entrée le 12 Février 1962

Admission pour ablation du matériel de synthèse pour fracture des deux os de la jambe (dont la période de consolidation a été prolongée à cause d'une ostéite).

La malade étant allergique à la Pénicilline et à la Streptomycine, un traitement post-opératoire de "couverture" par MEXOCINE a été institué.
Etat général : bon
température 37º avant l'opération
37º8 après l'opération.

Traitement à la MEXOCINE seule, entrepris 12 heures après l'opération.

Dose : 600 mgrs. en deux prises égales administrées à 12 heures d'intervalle.

Evolution : Malade apyrétique 36 heures après le début du traitement, l'état général demeurant satisfaisant. Le traitement a été interrompu au bout du 3ème jour. Aucun trouble intestinal n'a été noté ; à signaler que le yaourt a été ajouté à l'alimentation pendant ces trois jours.

Conclusions : Résultats intéressants.
Efficacité bonne.

Observation Nº 14

Monsieur C..... Paul, 79 ans.

Entré le 1er Février 1962 en chirurgie
pour adénome prostatique.

Fait les cinq premiers jours syndrome grippal avec clocher thermique à 39º - Sédation avec Pénicilline I M.
Streptomycine 1 gr.
4 jours après la chute thermique, le 11 Février, mis à la MEXOCINE à titre pré opératoire pendant une semaine - trois comprimés par jour.
Température oscillant autour de 37º4 - 37º6.

Le 17 Février : Intervention pour prostatectomie toujours sous MEXOCINE.

Suites opératoires : Bonnes.
Seule, une hyperthermie à 38º 38º4 les trois premiers jours suivie d'une chute thermique de trois jours. Puis, une nouvelle hyperthermie 38º - 38º8 - 39º6 les 3 jours suivants.
Depuis apyrexie à 37º.
La cure de MEXOCINE continue.

Incidents : néant.
Conclusions : MEXOCINE bien supportée chez ce malade urinaire.
Efficacité bonne.

Observation Nº 15

Monsieur MEN... Paul, 49 ans.

Entré le 9 Février 1962

Occlusion intestinale sur bride, opérée d'urgence le jour de l'entrée.

Suites opératoires : Bonnes.

Le 15 Février : La veille du dépar normalement prévu, installation d'un syndrome grippal.

Le 17 Février : Mis sous MEXOCINE
3 comprimés par jour.

Apyrexie obtenue après 48 heures de traitement.

Sorti le 5 Mars 1962.

Incidents : Aucun.

Conclusions : MEXOCINE bien supportée.
Efficacité bonne.

Observation Nº 16

Monsieur L.... Jules, 57 ans.

Entré le 14 Février 1962, en vue d'une gastrectomie pour ulcère d'estomac ayant saigné.

Le 15 Février : le malade présente un syndrome fébrile.

Aussitôt mis sous MEXOCINE à 4 comprimés par jour pendant 6 jours, le malade est devenu apyrétique dès la 48ème heure, et a pu être opéré dans de bonnes conditions.

Le 21 Février : Intervention pour gastrectomie.

Sûites opératoires : excellentes.
Incidents : néant

Conclusions : MEXOCINE bien supportée.
Efficacité très bonne.

Observation Nº 17

Madame M.... Amélie, 85 ans.

Infection rhino-pharyngée à retentissement pulmonaire, au décours d'une période de consolidation et de mécanothérapie pour une fracture du col du fémur engrenée.

Etat général : très altéré.
Température : 39º7

On note : toux, expectorations, râles au niveau de la base gauche, rhinorrhée et dysphagie.
Un traitement avec MEXOCINE et Pénicilline a été entrepris le 2 Février 1962 :
- au 30ème jour de la fracture,
- au 2ème jour de l'infection.

Dose de MEXOCINE 600 mgrs. par jour pris en deux fois, à 12 heures d'intervalle.

- Pénicilline 2 M. par jour
- Levure par voie buccale
- antiseptiques bucco-pharyngés
- Digitaline - 5 gouttes par jour.

Evolution : La défervescence de la température a commencé au bout du 2ème jour. Elle a été complète au 6ème jour du traitement.

Une diarrhée peu intense, mais ayant duré trois jours après l'arrêt du traitement par MEXOCINE, a été signalée.

Conclusions : L'efficacité de la MEXOCINE, associée ici à la Pénicilline, paraît certaine.

6º) - Pneumopathies en pédiatrie -

Observation Nº 18

Enfant SOK... Noël, 17 jours.

Entré le 12 Janvier 1962 : épidémie familiale de grippe. Gêne respiratoire depuis trois jours.

A l'entrée : température 36º - toux quinteuse - écoulement nasal - dyspnée - cyanose.

- Sibillants disséminés dans les deux champs pulmonaires.
- Pneumopathies droite et gauche avec grosses images de bronchite à la radiographie.
- Examen ORL : R.A.S.

Traitement : Oxygène.
Théralène sirop.
MEXOCINE 1/4 de comprimé deux fois par jour pendant 8 jours.

Disparition des signes cliniques et radiologiques en quatre jours.

Sort en excellent état : guéri le 22 Janvier 1962.

Conclusions : Pas d'accident digestif pendant le traitement.
Pas d'altération N.F.S.

.../...

Observation Nº 19

Enfant TIR... Francis, 2 mois, 2kg 730.

Entré le 20 Mars 1962
- Fièvre à 38º5
- Dyspnée
- Mauvais état général
- Radio : Opacité para hilaire supérieure droite à limites imprécises.

Traitement : - Terramycine pendant 8 jours. Retour de la température à 37º mais rechûte de la fièvre et amaigrissement jusqu'à 2kg 530 8 jours après le traitement.

- MEXOCINE gouttes : XV gouttes 2 fois par jour pendant 7 jours, puis X gouttes 2 fois par jour, associée à Docémine, Bécarnésine, Polyvitamines et Plasma de Quinton.

= chûte de la température en 4 jours, qui se maintient, et reprise du poids.

Le 2 Mai 1962 : Bon état général - Poids : 3kg 500

Conclusions : Efficacité du traitement après échec de la Terramycine. Pas de signes d'intolérance digestive.

Observation Nº 20

Enfant BAN... Bruno, 4 mois, 6kg 090.

Entré le 22 Mars 1962
- Fièvre à 39º
- Dyspnée
- Radio : Condensation sus scissurale droite avec élargissement du hile droit. Pas de chûte de la courbe de poids.

Traitement : - Pénicilline 800.000 u par jour pendant 7 jours
= apyrexie en 5 jours.

.../...

Le 14ème jour d'hospitalisation nouvelle poussée thermique - Perte de poids de 300 g en 48 heures.

- MEXOCINE gouttes XV gouttes 2 fois par jour pendant 8 jours, associé au Cortancyl = amélioration clinique complète en 5 jours.

L'enfant sort le 17 Avril 1962 en bon état général.

Conclusions : Nette efficacité de la MEXOCINE. Aucun trouble digestif à signaler.

Observation Nº 21

Enfant COR... Pascal, 3 ans.

Entré le 8 Avril 1962

- Fièvre à 40º
- Pas de raideur méningée
- Ponction lombaire = R.A.S.

Numération : (G.R. = 3.600.000
(G.B. = 32.000

Poumons : Foyer base droite

Traitement : Pénicilline 1 million pendant 5 jours = échec = température 38º2
MEXOCINE sirop : 3 mesures 2 fois par jour pendant 12 jours. = Température à 37º en 48 heures.

Le 2 Mai 1962 : maintien de l'apyrexie - bon état général.

Conclusions : Bonne efficacité du traitement après échec de la Pénicilline. Aucun trouble digestif.

7º) - Affections O.R.L. en pédiatrie -

Observation Nº 22

Enfant BOU... André, 4 ans.

Entré le 20 Avril 1962

Rhinopharyngite avec :
- Toux, écoulement nasal
- Dyspnée asthmatiforme d'apparition brutale
- Fièvre à 38º2

.../...

- Râles sous crépitants dans les 2 champs
- Présence de Trichocéphales dans les selles.

Traitement : MEXOCINE sirop : 3 mesures 2 fois par jour.
Théralène sirop.

Retour de la température à la normale le 5ème jour du traitement.

Le 2 Mai 1962 : bon état général, sortie prochaine.

Conclusions : Efficacité certaine du traitement. Pas de troubles digestifs.

Observation Nº 23

Enfant MAT... Josepha, 2 mois, 5kg 360.

Entrée le 20 Avril 1962
Depuis la veille :

- Fièvre à 39º5
- Toux, polypnée
- Anorexie
- Prostration

Foyers disséminés dans les 2 champs pulmonaires
Otite congestive bilatérale

Traitement : Paracenthèse bilatérale
MEXOCINE gouttes : XV gouttes 2 fois par jour pendant 9 jours =
Température normale le 3ème jour.
Reprise de la croissance pondérale le 6ème jour.

Le 2 Mai 1962 : enfant guéri, en bon état général, poids : 5kg 900.

Conclusions : Très bonne efficacité du traitement. Pas de troubles digestifs à signaler.

Observation Nº 24

Enfant GUA... Pascal, 4 mois 1/2.

Entré le 27 Décembre 1961

- Fièvre à 39º
- Vomissements
- Raideur de la nuque
- Fontanelle tendue
- Tympans congestifs
- P.L. = R.A.S.

Traitement : Théralène sirop
MEXOCINE 1/4 de comprimé 2 fois par jour pendant 6 jours.

Défervescence en 48 heures.
Disparition des signes.
Reprise du poids.

Sort guéri le 13 Janvier 1962.

Conclusions : Pas d'accidents digestifs pendant le traitement.
Pas d'altération N.F.S.

Observation Nº 25

Enfant BEL... Béatrice, 5 mois, 5kg 860.

Entrée le 31 Mars 1962

Depuis la veille :

- Fièvre à 39º5
- Agitation, toux vomissements

Traitée par Tétracyne Oléandomycine.

A l'examen :

- Angine érythémateuse sans adénopathie
- Pus dans le cavum
- Tympans normaux
- Quelques râles bronchitiques
- Raideur de la nuque modérée
- Enfant pâle, un peu déshydraté.

Traitement :

- Pénicilline 400.000 U/jour pendant 6 jours = apyrexie, mais amaigrissement.
- Devant une nouvelle poussée thermique, Néomycine, 4 mesures pendant 5 jours = amélioration.
- Devant une troisième poussée de fièvre et un amaigrissement important, MEXOCINE gouttes : XV gouttes 2 fois par jour pendant 10 jours. Polyvitamines XX gouttes - Plasma Quinton 20 cc.= Apyrexie complète et persistante. Reprise de la croissance pondérale.

Conclusions : Bonne efficacité du traitement. Pas d'intolérance digestive.

Observation Nº 26

Enfant THO... Jacqueline, 11 ans.

Entrée le 11 Avril 1962

- Fièvre à 39º

Importante angine membraneuse au décours d'une rougeole.

- Prélèvement de gorge = Nombreux fusospirilles à l'examen direct et staphyloooques dans la culture.

Leucocytose à 14.500 G.B. avec lymphocytose.

Traitement : Pénicilline 1 million par jour pendant 3 jours.
MEXOCINE 4 comprimés par jour en 2 fois pendant 5 jours.
= Apyrexie le 3ème jour.

L'enfant sort guérie le 8ème jour.

Conclusions : Efficacité de la MEXOCINE associée à la Pénicilline. Pas de troubles digestifs.

## F O R M E S  P H A R M A C E U T I Q U E S

La Déméthylchlortétracycline [x] se trouve dans le commerce français sous trois présentations différentes de manière à faciliter son emploi tant chez l'adulte que chez l'enfant.

- Des comprimés, dosés à 150 mg, fournis en boites de 16 comprimés sécables. Ils seront employés chez l'adulte et le grand enfant, à raison de 1 à 2 comprimés, le matin et le soir.

- Des gouttes, fournies en flacons de 10 ml, destinées aux nourrissons. Chaque goutte représente 2,5 mg du produit et la dose employée sera, par exemple, de quinze gouttes le matin et le soir pour un enfant de 5 kg, soit 75 mg par 24 heures, ou de vingt cinq gouttes matin et soir, soit 120 mg par 24 heures, pour un enfant de 10 kg.

- Du sirop aromatisé, fourni en flacons de 60 ml, pour l'emploi chez le jeune enfant. Une dosette, d'une contenance de 2 ml, soit 30 mg du produit, en facilite l'administration. Chez un enfant de 10 kg, on donnera 2 mesures matin et soir, soit 120 mg par jour ; pour 20 kg, on prescrira 4 mesures matin et soir et pour 30 kg : 6 mesures matin et soir. Ces doses moyennes peuvent être augmentées en cas d'infection grave.

---

[x] Spécialisée sous le nom de MEXOCINE par les Laboratoires SPECIA RHONE-POULENC que nous remercions de nous avoir fourni les documents nécessaires à l'élaboration de ce travail.

## INCIDENTS ET ACCIDENTS

Les troubles que peut entrainer l'administration de Déméthylchlortétracycline sont ceux que donne parfois l'emploi des tétracyclines en général mais leur fréquence d'apparition est ici beaucoup moindre.

Nous remarquerons particulièrement, avec la Déméthylchlortétracycline, la possibilité de phénomènes, le plus souvent bénins, de photosensibilisation.

1º) - Troubles toxiques -

Ils sont dûs à un phénomène d'irritation et se manifestent le plus souvent par une stomatite, des nausées et des vomissements. Ils sont fréquents chez les ulcéreux et peuvent parfois être graves.

Si la Chlortétracycline peut donner des accidents hépatiques et hépatonéphritiques, la Déméthylchlortétracycline n'en provoque que rarement et même pratiquement jamais.

2º) - Troubles d'intolérance -

Ce sont des manifestations allergiques, relativement fréquentes, à type d'urticaire, d'eczéma ou d'asthme.

Des incidents d'intolérance locale se remarquent dans une grande proportion de cas lorsque l'usage externe prolongé des tétracyclines a été essayé.

3º) - Accidents de bactériolyse -

Ils sont très rares avec les tétracyclines.

4º) - Troubles du déséquilibre bactérien -

Ils sont à peu près identiques pour les différentes tétracyclines sauf pour la Déméthylchlortétracycline dont l'incidence de ce genre de trouble est moindre, les doses employées étant inférieures à celles des autres tétracyclines.

(a) - Origine -

Ils sont dûs à l'étendue du spectre anti bactérien des tétracyclines et leur concentration élevée dans le tube digestif.

En effet, le produit n'est pas totalement absorbé par la muqueuse digestive. De plus, l'élimination des tétracyclines se fait aussi par la bile qui, passant dans le tube digestif, accroît la concentration de l'antibiotique dans la lumière intestinale. Et le tube intestinal sécrète aussi, directement, dans sa lumière, les tétracyclines qu'il élimine.

Pourtant, en ce qui concerne la Déméthylchlortétracycline, les concentrations d'antibiotique dans le milieu intestinal sont moins importantes que pour les autres tétracyclines, pour les deux raisons suivantes : la dose employée est moindre, et la Déméthylchlortétracycline donne vite des taux sanguins élevés puisque son absorption au niveau de l'intestin est plus rapide.

Les antibiotiques présents dans le tube digestif ont une activité sur les germes intestinaux, même peu sensibles. Il en résulte une destruction des germes de la flore intestinale normale et physiologique et une pullulation anormale des espèces résistantes, des levures surtout.

(b) - Conséquences du déséquilibre -

- Infections, locales ou générales :
  - Entérites parfois mortelles dûes à des germes non pathogènes à l'état normal dont la virulence apparaît ou est exaltée, comme certains staphylocoques.
  - Entérite mortelle du nourrisson dûe à Candida Albicans, agent du muguet.

.../...

- Troubles du métabolisme microbien :
  - Déséquilibre protidique
  - Modification du pH fécal
  - Diminution de la digestibilité de certains aliments, comme la cellulose en particulier.
- Troubles de la synthèse vitaminique donnant des éruptions cutanéo-muqueuses.
- Troubles fonctionnels du grêle, avec stéatose.
- Troubles généraux : stomatites, vaginites, prurit anal.

(c) - Lutte contre ces troubles -

- Contre le déséquilibre bactérien lui-même, il faut apporter des bacilles tétracyclino-résistants du type lactique, subtilis ou cerulens.

L'absorption de yaourt est recommandée, apportant non pas des bacilles, mais un milieu convenable pour leur développement.

- Contre la sélection des souches résistantes, il faut faire agir un antibiotique à spectre étroit exerçant une action sur les souches tétracyclino-résistantes, du type de la Spiramycine ou de la Néomycine.

- Contre le développement du muguet, on emploie la solution de Lugol et des antifungiques spécifiques, comme la Nystatine.

- Contre le déséquilibre vitaminique, il faut employer, presque systématiquement, les vitamines du groupe B, en particulier les vitamines B1 - B2 - B6 et PP.

- Contre la stéatorrhée, on donne des vitamines et des extraits hépatiques.

.../...

- Contre le prurit anal, souvent accompagné d'adénite et d'érosion superficielle, il faut raser la région péri anale, pulvériser une solution de chlorhydrate de procaïne à 2 %, tamponner avec de la Teinture de Benjoïn, laisser sécher et appliquer une pâte à l'oxyde de zinc. Ce traitement local doit être renouvelé deux fois par semaine.

Etudes sur les effets secondaires de la Déméthylchlortétracycline -

Au cours de leur vaste expérimentation clinique sur la Déméthylchlortétracycline, SHAPIRO et PHILIPPS (72) consacrent une partie de leurs travaux aux incidents dûs au traitement par cet antibiotique.

Parmi les 4.704 malades de leur statistique, les auteurs ont relevé un ou plusieurs effets secondaires chez 451 d'entre eux, soit une proportion de 9,6 %.

Ils ont classé ces incidents selon leurs manifestations et présentent le tableau récapitulatif reproduit ci-après :

| Effets secondaires - | Malades atteints | | Traitement arrêté | |
|---|---|---|---|---|
| | Nbr. | Incidence (1) | Nbr. | Incidence (1) |
| Appareil digestif .... | 290 | 6,16 | 29 | 0,62 |
| Peau ..... | 107 | 2,27 | 14 | 0,30 |
| Système nerveux ..... | 47 | 1,00 | 11 | 0,23 |
| Cavité buccale ..... | 27 | 0,57 | 2 | 0,04 |
| Tous autres ..... | 25 | 0,53 | 11 | 0,23 |
| Non spécifiés ..... | 19 | 0,40 | 0 | - |
| Total ..... | 515 | 9,58 (2) | 67 | 1,10 (2) |

(1) - Pourcentages sur 4.704 malades traités.
(2) - Ces chiffres ne sont pas les totaux des pourcentages donnés car au moins deux effets secondaires, dans plus d'un système, se sont présentés chez quelques malades.

L'incidence donnée est forcée par rapport à la réalité car les auteurs n'ont pas tenu compte de l'exagération de l'incidence réelle des réactions au médicament, ni des réactions hypochondriaques.

Les troubles gastro-intestinaux, observés le plus souvent avec des doses trop fortes, se manifestent par des nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, quelquefois par des réactions de gastrite ou des flatulences, parfois par de l'irritation anale.

Les incidents cutanés relatés dans cette étude sont survenus dans 2 % des cas, surtout lors de traitements prolongés à faible dose. Ils s'observent aussi avec les sulfamides, quelques uns des diurétiques et certains tranquillisants.

Les auteurs font état de 50 cas de phototoxicité sur leurs 4.704 malades, soit une proportion de 1,1 % ; chez 3 sujets parmi ces 50, soit 0,06 %, cet incident nécessita l'arrêt du traitement. Dans 23 autres cas furent notés des exanthèmes, des érythèmes et des onycholyses.

Les incidents se rapportant au système nerveux comprennent dans cette statistique 17 cas de vertiges, 14 cas de brûlures et picotements, 14 cas de céphalées, 10 cas de gorge sèche, 5 cas de langue noire, 2 cas de cheilite et quelques cas de fatigue, malaises, oedèmes ou arthralgies.

Selon le sexe, 6 femmes pour 4 hommes, ont présenté des réactions ; cette différence n'étant pas retrouvée chez le vieillard.

Des études plus restreintes sur la tolérance à la Déméthylchlortétracycline ont été effectuées par différents auteurs, sur les troubles gastro-intestinaux et sur les phénomènes de photosensibilité.

DUKE et coll. (22) n'ont observé aucune intolérance digestive en traitant 32 cas de pneumonie aigüe, de même que MARMELL et PRIGOT (55) en guérissant 60 malades atteints de gonococcie.

Parmi les 82 patients de BOGER et GAWIN (6), deux présentèrent des nausées pour une posologie quotidienne de 0,5 g à 1 g. KANOF et BLAU (39) notent, sur 67 malades traités pour dermatoses pustuleuses, 2 cas de diarrhée et 2 cas de nausées, cédant rapidement à l'arrêt du traitement. LICHTER et SOBEL (49) enregistrent 2 % de troubles gastro-intestinaux sur 169 sujets atteints d'affections diverses.

ALLISON (1), en employant une dose massive et unique de 600 mg ou de 900 mg per os de Déméthylchlortétracycline, dans le traitement de 267 gonococcies aigües, a obtenu le taux important de 40 % de troubles gastro-intestinaux, surtout dans le deuxième groupe, troubles sans gravité ne s'accompagnant pas d'anaphylaxie ni de réactions cutanées.

Chez l'enfant, FUJII et coll. (29), parmi 309 malades traités, ne déplorent aucun effet secondaire pour une posologie de 15 mg/kg, mais quelques troubles digestifs sont remarqués dans 4 % des cas, pour des doses égales ou supérieures à 20 mg/kg. GIBBONS et REICHELDERFER (33) n'ont noté aucune réaction indésirable ni d'accumulation chez le nouveau-né, de même que chez 3 enfants ayant reçu des doses deux à quatre fois supérieures à la posologie moyenne.

.../...

FINLAND, HIRSCH et KUNIN (26) dans leurs études comparatives de tolérance, remarquent une différence notable dans la fréquence des effets secondaires entre deux séries de 80 malades traités respectivement par la Déméthylchlortétracycline et la Tétracycline. Sept seulement des malades soumis à la Déméthylchlortétracycline présentèrent des nausées ou une diarrhée plus ou moins sévère, alors que les troubles gastro-intestinaux furent deux fois plus fréquents chez les sujets traités par la Tétracycline.

Les phénomènes de photosensibilisation semblent être signalés avec une particulière attention par différents auteurs. Cette éventualité, dont la fréquence d'apparition est très variable selon les observateurs, est remarquée surtout après administration prolongée du médicament ; elle ne présente pas de caractères de gravité.

OHENTREICH, HARLER et TROMOVITCH (61) ont signalé la survenue d'une photosensibilisation au hâle solaire chez 27 de leurs 108 malades ambulatoires traités par la Déméthylchlortétracycline, ainsi que 7 cas de photo-onycholyse. Ces auteurs admettent la nature phototoxique de cette sensibilisation, par un abaissement du seuil érythémateux et intensification de la réponse à ce dernier, avec persistance après l'exposition aux rayons ultra-violets. Ils remarquent en outre l'absence de troubles hépatiques, rénaux ou hématologiques associés.

ZOLLNER et PARRISIUS (79) ont noté la grande fréquence d'apparition des phénomènes de photosensibilisation après exposition au soleil : 20 % des cas ; mais le pronostic est toujours bon.

Cinq cas de brûlures d'une gravité disproportionnée

après une exposition moyenne aux rayons ultra-violets, ont été signalés par MORRIS et FALK (58). Nous trouvons aussi une observation de photosensibilisation après exposition excessive au soleil, chez une fillette de 14 ans traitée par des doses relativement faibles de Déméthylchlortétracycline (63). Un cas d'érythème avec éruption vésiculeuse ayant entrainé la desquamation des deux mains, est rapporté par SASLAW (71), chez une malade traitée pour bronchite purulente par de la Déméthylchlortétracycline à la dose de 300 mg trois fois par jour pendant 5 jours. Cette malade s'était exposée au soleil pendant le traitement et l'éruption était apparue peu de temps après.

Une expérience sur les phénomènes de photosensibilité a été effectuée sur trois groupes de dix volontaires par HARBER, TROMOVITCH et BAER (37). Ces auteurs ont remarqué que ces réactions se manifestent par un bronzage exagéré sous forme d'un érythème prolongé et intense. Ces réactions seraient dûes à un mécanisme phototoxique plutôt que photoallergique. Un effet de filtrage anti solaire pour les rayons ultra-violets aurait été obtenu par application locale de Déméthylchlortétracycline.

Ces phénomènes de photosensibilisation sont donc le plus souvent bénins et ne s'accompagnent d'aucune altération organique. Il est d'ailleurs très facile de pallier cet inconvénient en évitant l'exposition au soleil pendant la durée du traitement antibiotique.

# C O N C L U S I O N

La DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE nous met en présence d'un nouvel antibiotique possédant différentes caractéristiques intéressantes par rapport aux autres tétracyclines du même groupe.

D'une plus grande stabilité, elle est au moins aussi active in vitro et son spectre antibactérien s'étend sur la majorité des germes rencontrés, avec des degrés différents.

En administration orale, sa durée d'activité sérique est plus puissante sur la plupart des micro-organismes pathogènes sensibles, et plus prolongée dans le temps, avec pour corollaire une excrétion urinaire plus lente. Son activité comparée est donc d'autant plus grande, qu'il s'agit d'un antibiotique employé à des doses moindres pour un résultat thérapeutique analogue.

Les rapports cliniques réunis jusqu'alors permettent de reconnaître qu'il est possible de conduire un traitement de valeur avec un dosage se situant entre 600 et 750 mg de Déméthylchlortétracycline par jour, cette dose réduite rendant moins fréquents les effets secondaires rencontrés avec les autres tétracyclines.

La gamme des indications de cet antibiotique est très étendue ; elle comprend particulièrement toutes les affections broncho-pulmonaires et rhino-pharyngées ainsi que les infections organiques les plus variées.

Ce large spectre d'action nécessite l'adjonction simultanée de ferments lactiques résistants pour éviter tout déséquilibre de la flore intestinale.

Il faut signaler enfin la possibilité de phénomènes de photosensibilisation que nous éviterons en recommandant aux malades de ne pas s'exposer au soleil pendant la durée du traitement.

=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=:=

VU : Le Doyen,  VU : Le Président de Thèse,

L. BINET  Pr. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de PARIS,

J. ROCHE

# B I B L I O G R A P H I E

1 - ALLISON J.R.
Antibiotics and Chimiotherapy (1961) 11 - 7 p. 454/460

2 - Annales d'Oculistique
(1962) 195 - 3 - p. 257/258.

3 - ASAY L.-P. DOHI - R. KOCH
La Déméthylchlortétracycline en Pédiatrie.

4 - BERTEAU P.
Revues médicales Normandes (1961) 3 - 8 - p. 549/577.

5 - BIETTI G.B. - M. LANZIERI
Rev. intern. du Trachome (1961) 4 - p. 409/415

6 - BOGER W.P. - J.J. GAVIN
Antibiotics Annual (1959-1960) p. 393/400

7 - BRECHT W.
Med. Welt (1960) 33/34 p. 1679

8 - BROUET G.
Cours de Thérapeutique, Paris (1959-1960)

9 - BROVELLI L. - SIEGENTHALER W. - WIESMANN E.
Praxis (1961) 21, p. 539

10 - BROWN N.K. - A.A. BROWDER - M. TURCK et coll.

11 - BRUJIS R.G.
Abstr. of Papers present. at the 1st Inters. Conf on Antimicrob. Agents and Chemotherapy

12 - BRUNO F. et G. PALAZZOTO
La Riforma Medica (1961) 30. p. 874/882

13 - CAREY B.W.
Photodynamic reaction to demethylchlortetracycline - Canad. M.A.J. (letter to the Editor), 6 Février 1960, vol. 82, p. 334

14 - CHAVEZ Max G.
Therapeutic evaluation of demethylchlortetracycline in human brucellossis - Antibiotics Annual (1959-1960), p. 429

15 - CLAPPER W.E. - PROPER R.
Art. and Chemother (1960) 10 - 8, p. 473/478

16 - DEL NEGRO G. - D. YABUTA
Revist - Inst. Med. Trop. Saô Paulo (1960), 2 - 3, p.140

.../...

17 - DORNBUSCH A.C. - DELCAKE J.
Comparative Susceptibility of freshly isolated bacterial cultures to demethylchlortetracycline and tetracycline in vitro (à paraître)

18 - DOROSHOW L.W. - B.S. ABESHOUSE
T. à P. de The Sinai Hosp. Jal. (1960) 9 - 1, p. 31/36

19 - DOUCKASTER R. - DONOSO I.A.
Bol. Chileno de Parist. (1960), 15, 2, 31/34
in Trop. Dis. Bull. (1960), 57, 11 p. 1170/1171

20 - DOUJAK P.H. - SPITZY K.H.
Wiener Klin. Wschr. (1961), 25, p. 433/436

21 - DUGGAR B.M.
Aureomycin. A product of the continuing research of new antibiotics - Ann. N.Y. Acad. Sc., 51, 177, 30 -11 - 48

22 - DUKE C.J. - S. KATZ - R.F. DONOHOE
Antibiotics Annual (1959-1960) p. 417/423
Demethylchlortetracycline in tre treatment of pneumonia

23 - DUROUX P.
Gazette Médicale de France (1960) 67 - 24 - p. 2699/2701
Nouveaux Antibiotiques 1960 en pathologie générale.

24 - FALK M.S.
Light sensitivity due to demethylchlortetracycline
J.A.M.A. 12 mars 1960 - vol. 172, Nº 11, 122/1156

25 - FENNER O.
Med. Welt (1960) 33/34 p. 1672

26 - FINLAND M. - HIRSCH H.A. - KUNIN C.M.
Observations on demethylchlortetracycline - Antibiotics Annual (1959-1960) p. 375/382

27 - FRATTI L. - C. SILENZI - A. CORTINOVIS
Soc. Médico chirur. de Pavie, réunion du 20-6-1960
in Minerva Médica 1960 - 51, 74 p. 3114

28 - FUHRMAN D.L. - DROWNS B.V.
Arch. Derm. (1960) 82, 2, p. 136/244 - 138/246

29 - FUJII R. - ICHIASCHI H. - MINAMITANI M. - KONNO M. ISHIBASHI T.
Clinical results with demethylchlortetracycline in pediatrics in Japan and comparative studies with other tetracyclines. Antibiotics Annual (1959-1960) p. 433

30 - FURESZ S. - ZANGAGLIA O. - SCOTTI R.
Minerva Med. (1960) 51, 77, p. 3208

31 - GARROD L.P. - WATERWORTH P.
The relative merits of the four tetracyclines - Antibiotics Annual (1959-1960) p. 440/446

32 - GAVINI J.
Thèse Marseille du 2-2-1962 = expérimentation clinique d'un nouvel antibiotique "La Déméthylchlortétracycline".

33 - GIBBONS R.J. - REICHELDERFER T.E.
Ant. Méd. et clin. Ther. (1960) 7, 10, p. 618/622

34 - GOODMAN J.J. et MATRISHIN M.
J. Bactériol (1961) 82, 4, p. 615/617

35 - GOVAERTS J.
Le Médecin Libre - l'actual. thérapeut. (1961) 12, p. 29/33 - Quelques nouveaux antibiotiques -

36 - HAMNER M.E.
Antibiotics and chemotherapy (1961) 11 - 8, p. 498/500

37 - HARBER L.C. - TROMOVITCH - BAER
J. Investig. Derm. (1961) 37, 3, p. 189/193

38 - HIRSCH H.A. - FINLAND M.
Comparative activity of four tetracyclines analogues against pathogen bacteria in vitro - Amer. Jl. Méd. Sc. 239, 1055, (1960)

39 - KANOF N.B. - BLAU S.
Oral demethylchlortetracycline in the treatment of pustular dermatoses. - Antibiotics Annual (1959-1960) p. 660/662.

40 - KELLY R.G. - L.A. KANEGIS - D.A. BUYSKE
The Jl. of Pharmacol. and exp. therap. (1961) 134, 3, p. 320

41 - KIENITZ M.
Med. Klin, (1960), 46, p. 2064

42 - KINGSTON J.R. - CHANOCK R.M. - MUFSON M.A. - HELLEMAN L.P. et coll.
JAMA (1961) 176 - 2, p. 118/123

43 - KNOTHE H.
Méd. et Hyg. (1960), 476, p. 686/688
Méd. et Hyg. (1961), 514, p. 636/11è Sympo. Intern. chimioth. Antibiot. et Antimit. 14/17/9/1961

44 - KOHN C.M. - GRATER W.C. - HINES W.D.
T. à p. Annals of Allergy (1960) p. 871/875

45 - KUCK N.A. - REDIN G.S.
Jl. Pharmacol. Exp. Ther. (1960) 129, 3, p. 350/355
Comparison of demethylchlortetracycline with tetracycline in the control of experimental infections in mice

46 - KUNIN C.M. - DORNBUSCH A.C. et FINLAND M.
The distribution and excretion of four tetracyclines analogues in normal men - Antibiotics Annual, (1959-1960) p. 386

47 - LEDERER J. - LOPEZ-WILLE G. - LOPEZ PINTO C.A.
Le Scalpel (1961) 43 p. 970/982

48 - LEVIN H.S. - D.M. HOSIER
Annals of Internal Médicine (1961) 55, 5, p. 817/823

49 - LICHTER E.A. - SOBEL S.
The distribution of oral treat demethylchlortetracycline in health volunteers and in the patients under treatment for various infection - Antibiotics Med. and. Clin. Therap., 7, 3, 165, (1960)
- Serum antimicrobial activity and clinical observations in 169 patients with demethylchlortetracycline A.M.A. Arch. Int. Med. (à paraître)

50 - LIMSON B.M.
Ant. Med. et Clin. Ther. (1961) 8, 2, p. 98/106

51 - LINZENMEIER G.
Münch. Med. Wschr. (1961) 41 - p. 1991/1992

52 - LOUGHLIN E.H. - W.G. MULLIN et coll.
Antimicrobial Agents Annual (1960) (C.R. Conférence Antimicrobiens Washington 26/28 Oct. 1960) p. 377

53 - MAC CORMICK J.R.D. - SJOLANDER N.O. - HIRSCH U.
JENSEN E.R. et DOERSHUK A.P.
A new family of antibiotics - The demethylchlortetracycline
Jl. Am. Chem. Soc. 79, 4561 (1957)

54 - MALEK P. - J. KOLE - F. ZAK
Antimicrobial Agents Annual (1960)
(C.R. Conférence Antimicrobiens Washington 26/28 oct. 1960)
p. 206/209

55 - MARMELL M. - A. PRIGOT
The therapeutic value of demethylchlortetracycline in gonorrhea, lymphogranuloma venereum and donovanosis - Antibiotics Annual (1959-1960) p. 457/461

56 - MARSTRANDER J.
T. Norske Laegeforen - 1961, 81, 820
in Jama (1961) 178, 4, p. 209

57 - MEYER - RHONE J.
Arzneim - Frsch, 1960, 10, p. 802

58 - MORRIS W.E.
Photosensitivity due to tetracycline derivative
J.A.M.A. (12 mars 1960) vol. 172, Nº 11, 121/1155

59 - MOSTAJO A.
Rev. de la Sanidad de Policia (1960), 20, 4, p. 316

60 - NEUMAYER H.
Die Med. Welt (1961), 4, p. 195

61 - OHENTREICH N. - HARBER et TROMOVITCH
Arch. Derm. (1961), 83, 5, p. 730/737

62 - OLARTE J.
The in vitro determination of the sensitivity of Shigella, Salmonella, and enteropathogenes E. Coli strains to demethylchlortetracycline and tetracycline - Antibiotics Annual,(1959-1960) p. 383/385

63 - OZERE R.L.
Canad. M.A.J. (1961), 85, 22, p. 1199/1200

64 - PERROT L.
Actualités Pharmaceutiques (1961) - 8, p. 310/318

65 - PERRY D.M. - HELL G.A. et KIRBY W.M.
Demethylchlortetracycline. A chemical laboratory apparaisal. - Antibiotics Annual (1959-1960) p. 409/416

66 - POCHI P.E. - STRAUSS J.S.
Ant. Méd. et clin. ther. (1961) 8, 2, p. 75/77

67 - PRIGOT A. - De MAYNARD L. et ZACH
Ant. Méd. et clin. ther. (1960) 7, 12, p. 734/738

68 - RITZERFELD W. - MULLER N.
Arzneim Forsch (1962) I. p. 30/32

69 - ROBERTS M.S. - H. SENECA - J.K. LATTIMER - P. MILNER - PEER P. et TROC O.K.
Demethylchlortetracycline in genito-urinary infections
Antibiotics Annual (1959-1960) p. 424/428

70 - ROSS S. - PUIG J.R. - ZAREMBA E.A.
Absorption of demethylchlortetracycline in children = some priliminary observations.
Antibiotics Annual (1959-1960) p. 388/392

71 - SASLAW S.
Demethylchlortetracycline phototoxicity = Report of a case.
New England J. Méd. - vol. 264, 22 juin 1961, p. 1301/1302

72 - SHAPIRO J.L. - F.M. PHILLIPS
J.A.M.A. (1961) 176, 7, p. 596/602

73 - SIEGENTHALER W. - BROVELLI L. - STUTZ R. - WIESMANN E.
Schweiz. Meid. Wschr, (1960), 46, p. 1315

74 - SWEENEY W.M. - HARDY S.M. - DORNBUSCH et RUEGSEGGER J.M.
Demethylchlortetracycline = a clinical comparaison of a new antibiotic compund with Chlortetracycline and Tetracycline.
Antibiotics and Chemotherapy, 9, 13 Janvier 1959
New England J. Méd. (1960) 263, 13, p. 620/624

75 - TRAFTON H.M. - LIND M.E.
Ant. Med. et clin. Ther. (1960), 7, 7, p. 449/458

76 - VINEYARD J. - J. HOGAN - J.P. SANFORD
Clinical and laboratory evaluation of demethylchlortetracycline.
Antibiotics Annual (1959-1960) p. 401/408

77 - VOSTI G.J. - WILLETT et JAWETZ
Clin. Pharm. et Ther. (1961), 2, 1, p. 23/39

78 - WEBB J.S. - BROSCHARD R.W. - COSULICH D.B. - STEIN W.J. et WOLF C.F.
Demethylchlortetracycline. Structure studies.
Jl. Am. Chem. Soc. 79, 4563, (1957)

79 - ZOLLNER N. - PARRISIUS G.
Med. Welt (1960) 33-34 p. 1682.

-:-:-:-:-:-:-